

528, 343

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

Rec'd PCT/PTO

18 MAR 2005

(43) 国際公開日
2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)

PCT

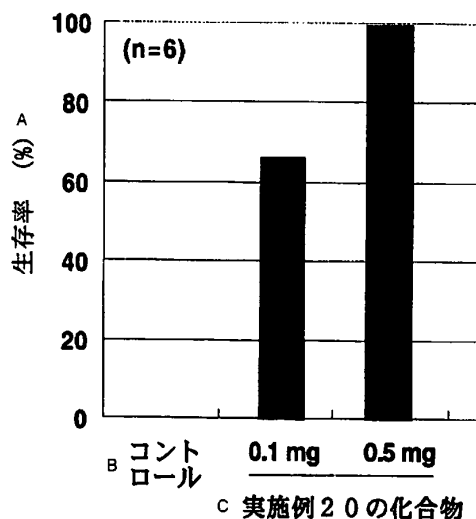
(10) 国際公開番号
WO 2004/029054 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 473/18, 473/16, 473/24, 473/34, 473/40, A61K 31/522, 31/5377, 31/55, A61P 11/06, 17/00, 31/12, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012320
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 26 日 (26.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-283428 2002 年 9 月 27 日 (27.09.2002) JP
特願2002-301213 2002 年 10 月 16 日 (16.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市中央区 道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 高久 春雄 (TAKAKU, Haruo) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 荻田 晴久 (OGITA, Haruhisa) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 戸辺 雅則 (TOBE, Masanori) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目

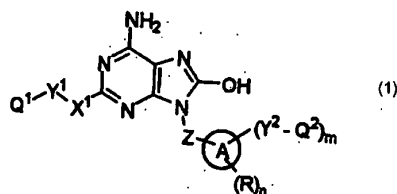
[続葉有]

(54) Title: NOVEL ADENINE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 新規アデニン化合物及びその用途



A...SURVIVAL RATE (%)
B...CONTROL
C...COMPOUND OF EXAMPLE 20



(57) Abstract: A drug for topical administration which is effective as an antiallergic agent. The drug for topical administration contains as an active ingredient either an adenine compound represented by the general formula (1): (1) [wherein ring A represents a 6- to 10-membered, mono- or bicyclic, aromatic carbocycle or a 5- to 10-membered, mono- or bicyclic, aromatic heterocycle containing one to three heteroatoms selected among zero to two nitrogen atoms, zero or one oxygen atom, and zero or one sulfur atom; n is an integer of 0 to 2; m is an integer of 0 to 2; R represents halogeno, (un)substituted alkyl, etc.; X¹ represents oxygen, sulfur, NR¹ (R¹ represents hydrogen or alkyl), or a single bond; Y¹ represents a single bond, alkylene, etc.; Y² represents a single bond, alkylene, etc.; Z represents alkylene; and at least either of Q¹ and Q² represents -COOR¹⁰ (wherein R¹⁰ represents (un)substituted alkyl, etc.), etc.] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound.

[続葉有]

WO 2004/029054 A1



1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 栗本 歩 (KURIMOTO, Ayumu) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 荻野 哲広 (OGINO, Tetsuhiko) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤田 一司 (FUJITA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市此花区 春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市中央区 城見1丁目3番7号IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,

NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

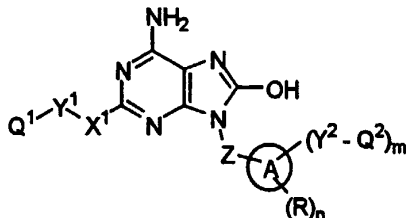
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

抗アレルギー剤として有効な局所投与用薬剤等を提供する。

一般式 (1) :



[式中、環Aは6～10員の単環性もしくは2環性の芳香族炭素環、又は0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは二環性の芳香族複素環を表し、nは0～2の整数を表し、mは0～2の整数を表し、Rは、ハロゲン原子又は置換もしくは無置換のアルキル基等を表し、X¹は酸素原子、硫黄原子、NR¹ (R¹は水素原子又はアルキル基を表す。) 又は単結合を表し、Y¹は、単結合又はアルキレン等を表し、Y²は、単結合又はアルキレン等を表し、Zはアルキレンを表し、Q¹及びQ²の少なくとも一方が-COOR¹⁰

(式中、R¹⁰は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。) 等を表す。]

で表されるアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤。

明 細 書

新規アデニン化合物及びその用途

5 技術分野

本発明は、ウイルス性疾患、又はアレルギー性疾患等の治療剤・予防剤として有用な、新規アデニン化合物に関するものである。

背景技術

10 インターフェロンは、哺乳動物の免疫系において重要な役割を果たしている内在性蛋白質であり、生体の非特異的防御機構の一翼を担うのみならず特異的防御機構へも大きく関与する。実際に、インターフェロンは、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患等の治療剤として臨床現場で用いられている。該インターフェロンの生合成を誘導する低分子有機化合物（インターフェロン誘導剤）は、次世代
15 のインターフェロン剤として開発されつつあり、イミダゾキノリン誘導体（欧州特許出願公開第145340号明細書を参照）及びアデニン誘導体（国際公開第98/01448号パンフレット及び国際公開第99/28321号パンフレットを参照）等が挙げられ、例えばイミダゾキノリン誘導体であるイミキモドは性器疣を対象とした外用の抗ウイルス剤として臨床現場で使用されている。

20 ところで、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているT細胞は、Th1細胞とTh2細胞の2種類に分類されるが、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4（IL-4）およびインターロイキン-5（IL-5）などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー疾患の治療剤となることが期待できる。

25 上記イミダゾキノリン誘導体及びアデニン誘導体は、インターフェロン誘導活性と共に、インターロイキン-4（IL-4）及びインターロイキン-5（IL-5）の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

しかしながら、これらの誘導体を抗アレルギー薬として用いるには、発熱、イ

インターフェロン様症状等のインターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応 (adverse-effect) が問題になることが懸念される。

発明の開示

- 5 本発明が解決しようとする課題は、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応を抑制することを特徴とする局所投与用薬剤を提供することにある。すなわち、局所投与した場合、速やかに代謝され低活性物質に変化することを特徴とする新規アデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、全身性の薬理学的活性が軽減された、ウイルス性疾患、癌もしくはアレルギー性疾患等の治療又は予防に用いられる局所投与用薬剤を提供することにある。

- 10 本発明者らは、喘息等の疾患に有用な、塗布剤、噴霧剤等として外用に用いた場合、投与局所で優れた効果を発揮し、かつ全身性の副反応を示さないアレルギー性疾患等の免疫疾患治療剤又は予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、驚くべきことに、本発明のアデニン化合物が、局所投与によって、病態モデル動物に対して薬効を示し、かつ投与局所または体内で速かに代謝されて低活性物質に変化するという特徴を有することを見出した。すなわち、本発明の化合物は、全身性の薬理学的活性が軽減された、ウイルス性疾患、癌及びアレルギー性疾患等の治療剤又は予防剤として有効である。本発明は上記の知見を元に完成するに至ったものである。

20

図面の簡単な説明

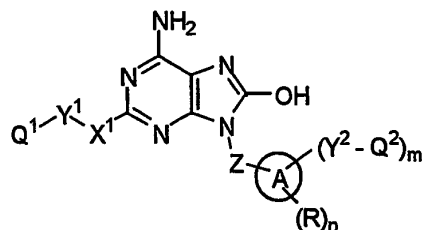
第1図はHSV-2膺感染マウスモデルにおける実施例20の化合物の抗HSV活性を示す図である。予めDepo-Provera投与したBALB/c系雌性マウス膺内に化合物Aを塗布し、翌日HSV-2を膺内に感染させ、9日後のマウス生存率を比較した。

25

発明を実施するための最良の形態

本発明は、

[1] 一般式(1) :



[式中、

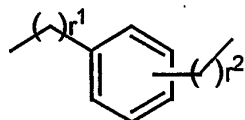
環Aは6～10員の単環性もしくは2環性の芳香族炭素環、又は0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環を表し、

nは0～2の整数を表し、

mは0～2の整数を表し、

Rは、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、又は置換もしくは無置換のアミノ基を表し、nが2を表す場合Rは同一もしくは異なってもよく、X¹は酸素原子、硫黄原子、NR¹ (R¹は水素原子又はアルキル基を表す。)又は単結合を表し、

Y¹は、単結合、オキシ基で置換されていてもよいアルキレン、又は以下の式：



(式中 r¹ および r² は独立して、1～3の整数を表す。)

で表される2価基を表し、

Y²は、単結合、水酸基もしくはオキシ基で置換されていてもよいアルキレン、オキシアルキレン、シクロアルキレン、オキシシクロアルキレン、置換もしくは無置換の1～2個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子(該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。)から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環性の5～7員の飽和含窒素複素環の2価基、又は式：



(式中A' はシクロアルキレンを表し、 s^1 は1～3の整数を表す。)

で表される2価基を表し、

Zはアルキレンを表し、

Q^1 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、又は以下の置換基群
5 から選択される任意の置換基を表し、

Q^2 は、以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

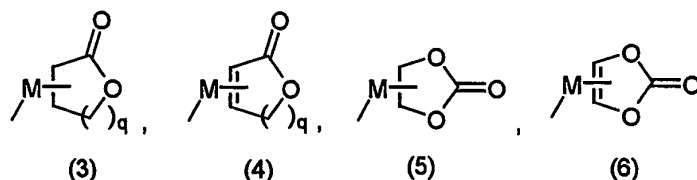
Q^2 における R^{10} 又は R^{11} はRと結合して、隣接する環Aと共に2もしくは3環
性の9～14員の縮合環を形成していてもよく、

mが0を表す場合 Q^1 は以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

10 mが2を表す場合 (Y^2-Q^2) は同一もしくは異なってもよい。

置換基群： $-COOR^{10}$ ； $-COSR^{10}$ ； $-OCOOR^{10}$ ； $-OCOR^{10}$ ；
 $-CONR^{11}R^{12}$ ； $-OCONR^{11}R^{12}$

[式中、 R^{10} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシ
クロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシ
クロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表し、 R^{11} 及び
15 R^{12} は独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは
無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは
無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、
あるいは R^{11} 及び R^{12} が結合して、隣接する窒素原子と共に5～7員の含窒素
20 複素環を形成していてもよい。]；及び、以下の式(3)～(6)：



(式中、Mは単結合、酸素原子又は硫黄原子を表し、 q は1～3の整数を表
す。) から選択されるいずれかの基。]

で表されるアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とし
25 て含有する局所投与用薬剤；

[2] 一般式(1)において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COOR^1$

0 、 $-\text{COSR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCCOOR}^{10}$ 又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ を表す、[1]に記載の局所投与用薬剤；

[3] 一般式(1)において、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水
5 酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、同一もしくは異なる1又は複数の置換基を表す、[1]又は
[2]に記載の局所投与用薬剤；

[4] 一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表す、
10 [1]～[3]のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

[5] 一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-\text{COOR}^{10}$ を表す、[4]に記載の局所投与用薬剤；

[6] 一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、
15 R^{10} が水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換された、アルキル基を表し、mが1を表す、[5]に記載の局所投与用薬剤；

[7] 一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が炭素数1～3のアルキレンを表し、 Q^2 が $-\text{COOR}^{10}$ を表し、mが1を表す、[4]に記載の局所投与
20 用薬剤；

[8] 一般式(1)において、mが0を表し、 Y^1 が炭素数1～6のオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、 Q^1 が $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{COSR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCCOOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 又は $-\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ を表す、[4]に記載の局所投与用薬剤；

[9] 一般式(1)において、 X^1 が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水
25 素原子又はアルキル基を表す。)を表す、[1]～[8]のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

[10] 一般式(1)において、mが0を表し、 X^1 が単結合を表し、 Y^1 がオキシ基で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキレンを表し、 Q^1 が $-\text{C}$

ООR¹⁰を表す [1] ~ [4] のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

[11] 一般式 (1) において、以下の 1) 又は 2)：

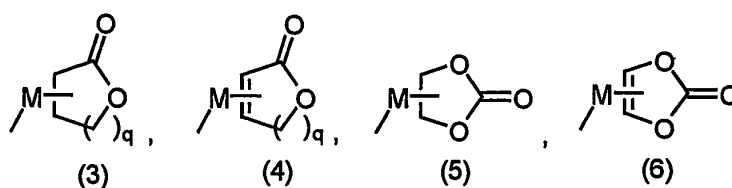
1) n が 0 を表す；

2) n が 1 もしくは 2 を表し、R がアルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表す；

5

である [1] ~ [10] のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

[12] [1] の一般式 (1) において、Q¹ 及び Q² の少なくとも一方が、以下の式 (3) ~ (6)：



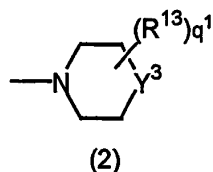
10 (式中、M は単結合、酸素原子又は硫黄原子を表し、q は 1 ~ 3 の整数を表す。)

から選択される任意の置換基を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[13] [1] の一般式 (1) において、Q¹ 及び Q² の少なくとも一方が、
15 -COSR¹⁰、-OCOOR¹⁰、-OCOR¹⁰、又は -CONR¹¹R¹² (R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は [1] と同義である。) を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[14] [1] の一般式 (1) において、Q¹ が、-COOR²⁰ (R²⁰ は置換
20 もしくは無置換のアルケニル基又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表す。) を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[15] [1] の一般式 (1) において、Q¹ が、-CONR²¹R²² (R²¹ および R²² は、独立して、置換もしくは無置換のアルケニル基又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、又は R²¹ 及び R²² が結合して、隣接する窒素原子とともに式 (2)：



[式中、 Y^3 は、単結合、メチレン、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 NR^{14} (R^{14} は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコシカルボニル基、又は炭素数1～4のアルキルスルホニル基を表す。)を表し、

q^1 は0～4の整数を表し、

R^{13} は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、又は炭素数2～4のアルコシカルボニル基を表す。]

で表される5～7員の含窒素複素環を形成している。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[16] [1]の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがナフタレン環を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[17] [1]の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aが0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[18] [1]の一般式(1)において、環Aにおける芳香族複素環がフラン環、チオフェン環、又はピリジン環である、[17]に記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[19] [1]の一般式(1)において、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$

(R^{10} は請求項1と同義である。)を表し、 m が1を表す、[16]～[18]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[20] [1]の一般式(1)において、 Y^2 が単結合を表す、[19]に記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[21] [1]の一般式(1)において、 m が0を表し、 Y^1 がオキソ基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレンを表し、 Q^1 が $-COOR^{10}$ 、-

COSR^{10} 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCOOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 又は $-\text{OCO}$
 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は[1]と同義である。)を表す、[16]
～[18]のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその
薬学上許容される塩；

5 [22] [1]の一般式(1)において、 Y^2 がアルキレン又はオキシアルキ
レンを表し、

Q^2 が $-\text{COSR}^{10}$ 又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は[1]と
同義である。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

10 [23] [1]の一般式(1)において、 Y^2 が置換もしくは無置換の1～2
個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子(該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原
子で酸化されていてもよい。)から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環
性の飽和含窒素複素環の2価基を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容さ
れる塩；

15 [24] 飽和含窒素複素環の2価基が、ピペラジーン-1, 4-ジイルである、
[23]に記載の、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[25] [1]の一般式(1)において、 Q^2 が $-\text{COOR}^{10}$ (R^{10} は[1]
と同義である。)を表す、[23]又は[24]に記載の、アデニン化合物、又
はその薬学上許容される塩；

20 [26] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} 中のアルキル基、アルケニ
ル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸
基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換
もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群よ
り選択される、1又は複数の置換基である、[12]～[25]のいずれかに記
載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

25 [27] R が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表す、
[12]～[26]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容さ
れる塩；

[28] [1]の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼ
ン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1

～5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COOR^{23}$ (R^{23} はアミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換された、アルキル基を表す。)を表し、 m が1を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

5 [29] [1]の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COSR^{24}$ (R^{24} は、水酸基又は置換もしくは無置換のアミノ基で置換された、アルキル基を表す。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

10 [30] [1]の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-CONR^{25}R^{26}$ (R^{25} が水素原子、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基を表し、 R^{26} が、水酸基又は置換もしくは無置換のアミノ基で置換された、アルキル基を表す。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

15 [31] [1]の一般式(1)において、 X^1 が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す、[12]～[30]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[32] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬；

20 [33] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

[34] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤；

25 [35] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤又は予防剤；

[36] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤又は予防剤；

[37] アレルギー性疾患が喘息又はアトピー性皮膚炎である、[36]に記載の治療剤又は予防剤；

[38] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤又は予防剤；

5 [39] [12]～[31]のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤；

[40] ウイルス性疾患、皮膚疾患、又はアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤であることを特徴とする[1]～[11]のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

10 [41] アレルギー性疾患が喘息である、[40]に記載の局所投与用薬剤；

[42] アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である、[40]に記載の局所投与用薬剤；

[43] 一般式(1)の化合物が、血清中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、[1]～[11]、又は[39]～[42]のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

15 [44] 一般式(1)の化合物が、肝臓S9中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、[1]～[11]、又は[39]～[42]のいずれかに記載の局所投与用薬剤；

[45] 一般式(1)の化合物が、該化合物を局所投与された後の、血中インターフェロン濃度が、10IU/ml以下であることを特徴とする化合物である、

20 [1]～[11]、又は[39]～[42]のいずれかに記載の局所投与用薬剤；および

[46] 吸入用薬剤であることを特徴とする、[1]～[11]、又は[39]～[42]のいずれかに記載の局所投与用薬剤

25 に関するものである。

以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられる。特に好ましくはフッ素、または塩素が挙げられる。

「アルキル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル

基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、
5 ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、又はデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは炭素数1~4のアル
10 キル基が挙げられる。

「アルキルカルボニル基」、「アルキルスルホニル基」、「アルキルアミノ基」及び「ジアルキルアミノ基」におけるアルキルとしては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。ここで前記ジアルキルアミノ基における2つのアルキル
15 は同一もしくは異なってもよい。

「シクロアルキル基」としては、3~8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」としては、炭素数1~10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、又
20
25

はデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」におけるアルコキシとしては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。

- 5 「アルケニル基」としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～8の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルエテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、又は1-オクテニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2～4のアルケニル基が挙げられる。
- 10

- 「シクロアルケニル基」としては、1または2個の2重結合を有する3～8員の単環性のシクロアルケニル基が挙げられる。具体的には、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基、又はシクロオクテニル基等が挙げられる。
- 15

- 「アルキニル基」としては、1または2個の3重結合を有する炭素数2から8の直鎖状または分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、5-ペンチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2～4のアルキニル基が挙げられる。
- 20

- 「アリール基」としては、フェニル基、1-ナフチル基、又は2-ナフチル基が挙げられる。
- 25

「複素環基」としては、芳香族複素環基又は脂肪族複素環基が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、0～3の窒素原子、0～1の酸素原子、0～1の硫黄原子から選択される1～3のヘテロ原子を含む、5～10員の、単環性もしくは2環性の芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル

基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、又はオキサゾリル基等が挙げられる。ここで該芳香族複素環基における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。

「脂肪族複素環基」としては、0～3の窒素原子、0～1の酸素原子、0～1の硫黄原子から選択される1～3のヘテロ原子を含む、5～8員の、単環性の脂肪族複素環基が挙げられる。具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキソチオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基等が挙げられる。ここで該脂肪族複素環基における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。

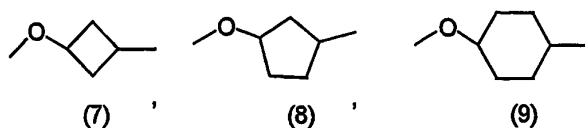
「アルキレン」としては、炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレン、又は3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。

「オキシアルキレン」としては、炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のオキシアルキレンが挙げられる。具体的には、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_5-$ 、 $-O(CH_2)_6-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)-$ 、 $-O-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、又は $-OCH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ で表される2価基等が挙げられる。

「シクロアルキレン」としては、4～7員の単環性のシクロアルキレンが挙げられる。具体的には、1, 3-シクロブタンジイル、1, 3-シクロペンタンジイル、1, 3-シクロヘキサンジイル、1, 4-シクロヘキサンジイル、1, 3

ーシクロヘプタンジイル、又は1, 5ーシクロヘプタンジイル等が挙げられる。

「オキシシクロアルキレン」としては、4～7員の単環性のオキシシクロアルキレンが挙げられる。具体的には、以下の式(7)～式(9)：



5 からなる群より選択される任意の2価基が挙げられる。

環Aにおける「6～10員の単環性もしくは二環性の芳香族炭素環」としては、ベンゼン環又はナフタレン環が挙げられる。

環Aにおける「0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環」としては、ピロール環、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環又はプリン環等が挙げられる。好ましくは、ピリジン環、フラン環、又はチオフェン環が挙げられる。

15 Y²における「1～2個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子（該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。）から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環性の、5～7員の飽和含窒素複素環の2価基」としては、ピロリジンジイル基、ピペリジンジイル基、ピペラジンジイル基、モルホリンジイル基、チオモルホリンジイル基、1-オキソチオモルホリンジイル基、1, 1-ジオキソチオモルホリンジイル基等が挙げられ、任意の炭素原子もしくは窒素原子で、隣接する環A及びQ²と結合していてもよい。該飽和含窒素複素環の2価基として、好ましくは、1, 3-ピロリジンジイル基、1, 4-ピペラジンジイル基、1, 3-ピペラジンジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 3-ピペリジンジイル基、2, 4-モルホリンジイル基、2, 4-チオモルホリンジイル基、1-オキソ-2, 4-チオモルホリンジイル基、又は1, 1-ジオキソ-2, 4-チオモルホリンジイル基等が挙げられる。

Rにおけるアルキル基、シクロアルキル基、又はアルコキシ基が置換されてい

る場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基等が挙げられ、同一もしくは異なる1又は複数、好ましくは1～5個の置換基で置換されていてもよい。具体的には、塩素、フッ素、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

Rにおけるアルキル基としては、好ましくは、炭素数1～3のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基が挙げられる。Rにおける置換アルキル基としては、好ましくはトリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-メトキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。Rにおけるアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～3のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基が挙げられる。Rにおける置換アルコキシ基としては、好ましくはトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-ジメチルアミノエトキシ基が挙げられる。

Rにおける置換アミノ基の置換基としては、アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基、又はアルコキシ基で置換されたアルキル基が挙げられ、同一又は異なる基が1又は2個置換していてもよい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、2-エトキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-エトキシエチル基等が挙げられる。あるいは、Rにおける置換アミノ基の2個の置換基が結合して隣接する炭素原子と共に5～7員の含窒素複素環を形成していてもよく、該含窒素複素環としては、下記のR¹¹及びR¹²が結合して形成する含窒素複素環と同じものが挙げられる。具体的には、ピロリジン、N-メチルピペラジン、ピペリジン、又はモルホリン等が挙げられる。

Y¹におけるアルキレンとしては、好ましくは、炭素数1～3のアルキレンが挙げられる。具体的にはメチレン、メチルメチレン、エチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、トリメチレン等が挙げられる。

Y¹におけるオキシ基で置換されたアルキレンは、アルキレンを構成する任意のメチレンがカルボニルで置換された2価基を表し、好ましくは、-COCH₂-、

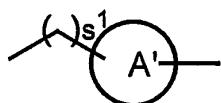
$-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CO}-$ で表される2価基等が挙げられる。

Y^2 におけるアルキレンとしては、好ましくは、炭素数1～3のアルキレンが挙げられる。具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられる。

5 Y^2 における水酸基もしくはオキシ基で置換されたアルキレンは、アルキレンを構成する任意のメチレンが水酸基もしくはカルボニルで置換された2価基を表し、好ましくは、 $-\text{CHOHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CO}-$ で表される2価基等が挙げられる。

10 Y^2 におけるオキシアルキレンとしては、好ましくは、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、又は $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ で表される2価基等が挙げられ、当該2価基における酸素原子が環Aと結合している。

Y^2 が式：



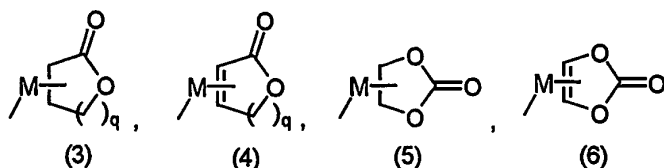
で表される2価基を表す場合、任意の方向で結合していてもよい。

15 Zにおけるアルキレンとしては、好ましくは、炭素数1～3のアルキレンが挙げられる。具体的にはメチレン、メチルメチレン等が挙げられる。

Q^1 におけるアルコキシ基としては、好ましくは、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

20 Q^1 又は Q^2 が以下の置換基群：

$-\text{COOR}^{10}$ ； $-\text{COSR}^{10}$ ； $-\text{OCOOR}^{10}$ ； $-\text{OCOR}^{10}$ ； $-\text{CONR}^{11}$
 R^{12} ； $-\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は前記と同義である。）；及び以下の式（3）～（6）：



25 （式中、Mおよびqは前記と同義である。）

で表されるいずれかの基；

から選択される置換基を表す場合、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリー

5 ル基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基等が挙げられ、同一もしくは異なる1又は複数、好ましくは1～5個の置換基で置換されていてもよい。

前記置換のアミノ基における置換基としては、アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基、又はアルコキシ基で置換されたアルキル基が挙げられ、同一又は異なる基が1又は2個置換していてもよい。あるいは、置換アミノ基の2

10 個の置換基が結合して、隣接する窒素原子とともに5～7員の含窒素複素環を形成していてもよい。該含窒素複素環としては、下記の R^{11} と R^{12} が結合して隣接する窒素原子とともに形成する含窒素複素環と同じものが挙げられる。

前記アリール基としては、フェニル基、1-ナフチル基、又は2-ナフチル基が挙げられ、前記芳香族複素環基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、

15 4-ピリジル基、2-フリル基又は3-フリル基等が挙げられる。

前記置換のアリール基又は置換の芳香族複素環基における置換基としては、塩素もしくはフッ素等のハロゲン原子；水酸基；メチル基もしくはエチル基等のアルキル基；メトキシ基もしくはエトキシ基等のアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；又はトリフルオロメチル基等の1～3個のハ

20 ロゲン原子で置換されたアルキル基等が挙げられる。

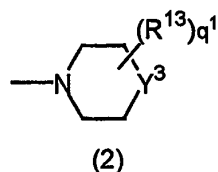
前記置換のアルコキシ基における置換基としては、塩素もしくはフッ素等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基もしくはプロポキシ基等のアルコキシ基；置換もしくは無置換のアリール基；又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基等が挙げられる。該アリール基又は該芳香族複素環基における置換基は、

25 前述の R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} におけるアルキル基等の置換基におけるものと同義である。

R^{11} 及び R^{12} が結合して隣接する窒素原子と共に形成する、5～7員の含窒素複素環としては、1～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員の飽和含

窒素複素環が挙げられ、当該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、1, 1-ジオキソチオモルホリン等が挙げられ、それぞれ水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルコキシ基又はアルコキシカルボニル基で置換

5 されている。該含窒素複素環として、好ましくは式(2)：



[式中、Y³は、単結合、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、NR¹⁴ (R¹⁴は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～4のアルキルスルホニル基を表す。)を表し、

10 q¹は0～4の整数を表し、

R¹³は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、又は炭素数2～4のアルコキシカルボニル基を表す。]

15 で表される飽和含窒素複素環が挙げられる。

R¹⁰として、好ましくは、置換もしくは無置換の直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基又は置換もしくは無置換のアミノ基等が挙げられる。R¹⁰として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ジメチルアミノエチル基又は2-モルホリノエチル基等が挙げられる。

20

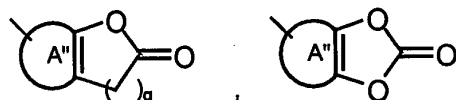
25 R¹¹およびR¹²としては、好ましくは、置換もしくは無置換の直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、置換基としては、水酸基、又はアルコキシ基等が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、

1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、
1, 1-ジメチルエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、
2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等が挙げられる。または、 R^{11} 及び
5 R^{12} が結合して、隣接する窒素原子と共に5～7員の含窒素複素環を形成する
場合も好ましい態様の一つである。該含窒素複素環として具体的には、ピロリジ
ン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、ピペリジン、又はモルホリン等が挙げ
られる。

Q^1 又は Q^2 が前記置換基群から選択される任意の置換基を表す場合、好まし
くは、 $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$
10 が挙げられる、更に好ましくは、 $-COOR^{10}$ が挙げられる。

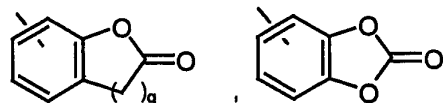
また、mは好ましくは1を表す。

Q^2 における R^{10} 又は R^{11} がRと結合して、隣接する環Aと共に形成する2も
しくは3環性の9～14員の縮合環は、好ましくは下式：



15 (式中環A''は環Aと同義であり、qは1～3の整数を表す。)

で表される。更に好ましくは下式：



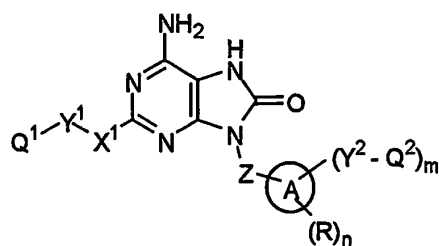
(式中qは前記と同義である。)

で表される。

20 本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾
何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であつてもよい。

すなわち、一般式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場
合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマー
や光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

25 また、一般式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等
価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具
体的には、一般式(1')：



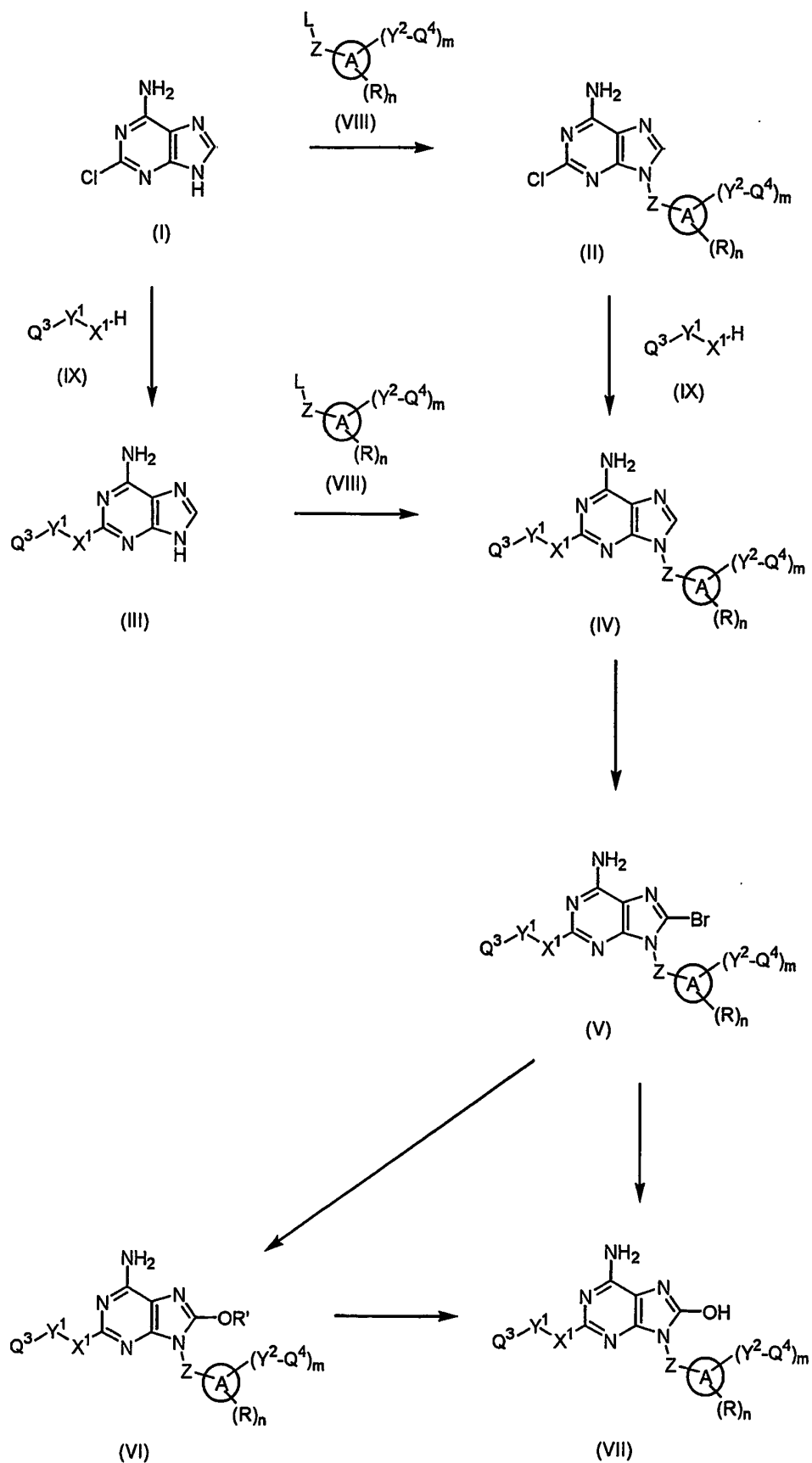
[式中、環A、m、n、R、X¹、Y¹、Y²、Z、Q¹、及びQ²は前記と同義である。]

で表されるオキソ体である。

- 5 薬学上許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、一般式
- 10 (1) で表される化合物は、水和物、又はエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。
- 15

一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは国際公開第98/01448号パンフレットもしくは国際公開第99/28321号パンフレットに記載された方法等の公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

20 製造方法1



(式中、 Q^3 は Q^1 、又はカルボキシ基を表し、 Q^4 は Q^2 、カルボキシ基又は水酸基を表し、Lは脱離基を表し、環A、m、n、R、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、Z、 Q^1 、及び Q^2 は前記と同義である。)

5 化合物(II)は、化合物(I)と化合物(VIII)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

15 化合物(IV)は、化合物(II)と化合物(IX)とを反応させることにより得ることができる。

X^1 が NR^1 の場合は、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは
25 無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

X^1 が酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、

テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

- 5 なお、化合物(I)から化合物(IV)を製造する工程において、上記と同様の方法で最初に化合物(III)を合成し、これを化合物(VIII)と反応させることにより化合物(IV)を得ることもできる。

化合物(V)は、化合物(IV)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、又はN-プロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、又は二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

- 15 化合物(VI)は、化合物(V)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させることにより得ることができる。

溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又は用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VII)は、化合物(VI)あるいは化合物(V)を酸性条件下で処理することにより得ることができる。

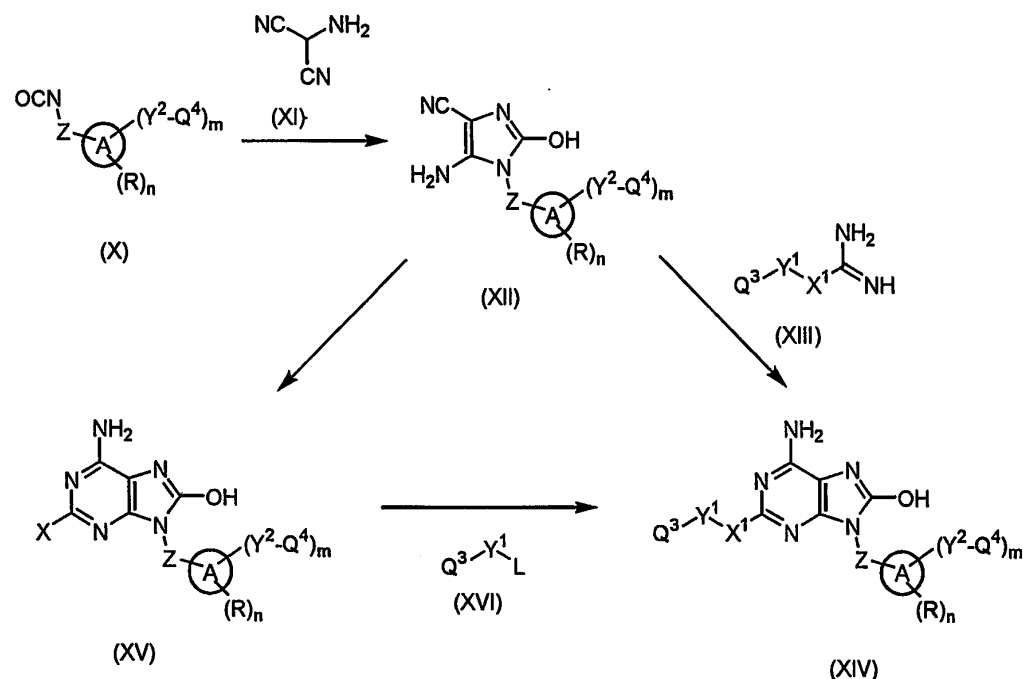
- 25 酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から

溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

尚一般式(1)の化合物において X^1 が単結合を表す場合、本明細書実施例に記載された方法で製造することができる。また、化合物(III)に相当する合成中間体を、前記国際公開第98/01448号パンフレットに記載された方法に準じて製造することができる。

5

製造方法2



(式中、環A、 m 、 n 、 R 、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、 Z 、 Q^3 、及び Q^4 は前記と同義であり、 X はアミノ基、水酸基、又はメルカプト基を表し、 L は脱離基を表す。)

10 化合物(XII)は、化合物(X)と化合物(XI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもし

15

くはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

5 化合物(XIV)は、化合物(XII)と化合物(XIII)とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、
10 又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例
15 えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

なお、化合物(XII)から化合物(XIV)を製造する工程において、化合物(XV)を合成し、化合物(XIV)を得ることもできる。

Xがアミノ基の場合、化合物(XV)は、化合物(XII)とグアニジンとを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

20 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例
25 えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xが水酸基の場合、化合物(XV)は、化合物(XII)と尿素とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xがメルカプト基の場合、化合物(XV)は、化合物(XII)とベンゾイルイソシアネートを塩基存在下または非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

ベンゾイルイソシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシドもしくはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から

溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(XIV)は、化合物(XV)と化合物(XVI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

15 製造方法3

上記式(II)～式(XVI)において、 Q^3 又は Q^4 がカルボキシ基または水酸基である場合、当業者にとって公知の方法またはそれに準じた方法に従い、それぞれ Q^1 又は Q^2 に変換できる。該方法については、例えば、「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCHパブリッシャーズ, Inc、1989)」に記載されている。以下、具体的に説明する。

(1) Q^1 又は Q^2 が $-COOR^{10}$ で表される場合、

本発明化合物の製造中間体であるカルボン酸を酸ハロゲン化物とした後、 $R^{10}OH$ を反応させることによりエステル体を得ることができる。ハロゲン化剤としては例えば、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リン等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約

0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。エステル化反応において、塩基として例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

(2) Q^1 又は Q^2 が $-CONR^{11}R^{12}$ で表される場合、

本発明化合物の製造中間体であるカルボン酸を酸ハロゲン化物とした後、 $R^{11}R^{12}NH$ を反応させることによりアミド体を得ることができる。または、カルボン酸と $R^{11}R^{12}NH$ との縮合反応により得ることができる。酸ハロゲン化物との反応において、塩基として例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、ブチルリチウム等の有機リチウム化合物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。縮合反応においては活性エステル化試薬を共存させてもよく、縮合剤としては例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類等を用いることができる。活性エステル化試薬としては例えば、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、又はN-ヒドロキシコハク酸イミド等を用いることができる。溶媒としては例えば、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付

近までの範囲から選択される。

(3) Q^1 又は Q^2 が $-OCCOOR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 又は $-OCONR^{11}R^{12}$ で表される場合、

本発明化合物の製造中間体である水酸基と L^1COOR^{10} 、 L^1COR^{10} 、または
5 $L^1CONR^{11}R^{12}$ (L^1 は脱離基を表し、好ましくは、ハロゲン原子を表し、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は前記と同義である。)とを塩基存在下、反応させることにより炭酸誘導体、アシル体、又はウレタン誘導体を得ることができる。塩基として例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルも
10 しくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

(4) Q^1 又は Q^2 が式(3)～(6)のいずれかで表される場合

15 式(3)もしくは(4)のラクトンの場合、ヒドロキシカルボン酸を酸で処理することにより得ることができる。酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等を用いることができる。また、無水酢酸等の酸無水物を用いることもできる。溶媒としては例えば、水、有機溶媒、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用い
20 ることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼンもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

式(5)もしくは(6)の環状炭酸エステルの場合、ジヒドロキシ化合物とトリ
25 リホスゲンとを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基として例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はベンゼ

ンもしくはトルエン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

尚、製造方法3に記載された各製造工程は、本製造工程以降に行う反応に支障が無い限り、製造方法1又は2におけるいずれの化合物を原料としてもよく、製造方法1又は2に記載された反応式中のいずれの工程で行ってもよい。

本発明のアデニン化合物、その中間体、又はその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1又は2で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、置換基導入反応、又は官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、又は「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc、1989)」等に記載された方法等を用いることができる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシル化又はスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

また、本発明の化合物またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、オキソ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc. ; 1990)」などに詳細に記されている。

本発明の一般式(1)の化合物またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、又は再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒として例えば、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロ

トン系溶媒、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

5 本発明の一般式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、一般式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等
10 のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、
15 α -ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

一般式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させる
20 ことにより行うこともできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約
25 2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。

また、必要に応じ、光学分割した塩を通常の方法で酸または塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

5 本発明のアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、インターフェロン誘導活性、及び／又は I L - 4 及び I L - 5 産生抑制活性を示し、ウイルス性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患等の治療剤もしくは予防剤として有効である。また、本発明のアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、局所投与された場合に、投与組織で薬効を示すが、生体内の酵素により、実質的に薬効が減弱した別の化合物（分解物）に変換され、全身性の薬理学的活性を示さないことを特徴とする局所投与用薬剤として
10 有用である。ここで薬効とは、化合物の薬理学的活性を表し、具体的には、インターフェロン誘導活性、IL-4産生阻害活性、および／又はIL-5産生阻害活性等が挙げられる。

好ましくは、分解物は親化合物よりも10倍、より好ましくは100倍、更にこのましくは1000倍薬効が減弱している。

15 該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の測定方法で評価することができ、好ましくはインビトロ測定方法で評価することができる。具体的な測定方法としては、Method in ENZYMOLOGY（アカデミックプレス）等に記載されている方法、市販のELISAキット（例えば、AN'ALYSA（Immunoassay System）等）を用いる方法、又は本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

20 例えば、インターフェロン誘導活性を、マウス脾細胞を用いたバイオアッセイで測定し、親化合物（本発明の化合物）とその分解物について同一濃度でのインターフェロン産生量（IU/ml）を比較することができる。また、一定のインターフェロン産生能力を示す親化合物及びその分解物の薬物濃度を比較することもできる。

25 また、薬理学的活性として、インターフェロン誘導活性等に基づく生体内における生体内作用が挙げられる。該生体内作用としては、免疫賦活作用、インフルエンザ様症状等が挙げられる。免疫賦活作用としては、ナチュラルキラー（NK）細胞等の細胞障害活性を誘導すること等が挙げられ、インフルエンザ様症状としては、発熱等が挙げられる。発熱とは、哺乳動物における体温の上昇を表し、

例えばヒトでは平熱以上に体温が上昇することを表す。

局所投与の方法としては特に限定は無いが、鼻腔、肺胞もしくは気道に対して投与する場合には、通気又は吸入による投与方法、皮膚に対して投与する場合には皮膚への塗布による投与、経眼的に投与する場合には点眼による投与等が挙げられる。好ましくは、通気又は吸入による投与方法が挙げられる。

本明細書の化合物が、局所投与された場合、ヒトまたは動物の血中等で分解されて分解物となることは、例えばin vitroにおいて、血清中、又は肝S9中での半減期によっても確認することができる。in vitroにおいて本発明の化合物の半減期を決定する試験法については、公知である。

上記「分解物」とは、一般式(1)において Q^1 及び/又は Q^2 における置換基に含まれる、アミド結合又はエステル結合が、加水分解されて生成するカルボキシ基又は水酸基を有する化合物を表す。

本発明の化合物の肝S9中の半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を肝S9溶液に添加し、 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、肝S9溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。ここで肝S9とは、哺乳動物の肝臓を生理食塩水、シュールクロス溶液、KC1溶液等の水溶液中でホモジネートした後、 $9000\times g$ で遠心分離しその上清画分を集めたものを表す。ここで水溶液は、通常肝臓に対して2～4倍量用いる。哺乳動物としては、ヒト、イヌ、ウサギ、モルモット、マウス、又はラット等が挙げられる。肝S9は、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

本発明の化合物の、血清中半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を血清溶液に添加し、 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、血清溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。具体的には実施例に記載された方法が挙げられる。

ここで血清とは、血液から血球や血液凝固因子を遠心分離等により除去した上清画分を表し、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

本発明の化合物は、局所投与のために使用される製剤であれば、如何なる製剤で処方してもよい。該製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を含有することができる。

- 5 局所投与用薬剤の製剤例としては、軟膏、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点鼻剤、外用散剤等が含まれる。

- 軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤に好適な増粘剤および／またはゲル化剤および／または溶媒を添加してもよい。該基剤としては、例えば水および／または液体パラフィンもしくはスクアランなどの油、種々の脂肪酸エステル類、落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、スクアレン等の動物油またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリ
- 10 ン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体および／またはモノステアリン酸グリセリル等の非イオン性乳化剤が挙げられる。

- ローション剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤または、
- 20 増粘剤を含んでいてもよい。

外用散剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えばタルク、乳糖またはデンプンによって形成してもよい。点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでいてもよい。

- 25 スプレー剤は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、または計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカー

ボンまたはそれらの混合物などの適切な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。

吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジには通常20 μ g ~ 10mgの本発明の化合物が含まれる。又は別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001 ~ 10重量%であり、好ましくは0.005 ~ 1%である。また、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、0.1 ~ 5%の範囲内である。

エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアゾルの「ひと吹き」には、本発明で用いられる化合物が20 μ g ~ 2000 μ g、好ましくは約20 μ g ~ 500 μ g含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えば2、3、4または8回でよく、例えば各回1、2または3用量を与える。

本発明の医薬組成物はまた、他の治療上有効な薬剤と組み合わせて使用してもよい。例えば、抗喘息薬として用いられる場合は、これを β 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミン剤または抗アレルギー剤、特に β 2-アドレナリン受容体アゴニスト等と組み合わせて使用することができる。かかる組合せの個々の化合物は、医薬製剤を個別にまたは組み合わせて、逐次または同時のいずれかで投与してもよい。

実施例

以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

参考例 1

2-ブトキシアデニン(2-Butoxyadenine)の合成

ナトリウム 13.56 g (590 mmol)をn-ブタノール 480 mlに溶解させた後、2-クロロアデニン(2-chloroadenine) 4.0 g (23.59 mmol)を加え、140℃で19時間攪拌した。放冷し、水 400 ml加え30分攪拌した後、有機層を分離、濃縮した。残渣に水400 ml加え、濃塩酸で中和、析出固体を濾取、エタノールで洗浄し、3.72 g (17.97 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 76%。

参考例 2

メチル 3-ブロモメチルベンゾエート(Methyl 3-bromomethylbenzoate)の合成

3-ブロモメチルベンゾイルクロリド(3-bromomethylbenzoyl chloride) 1.96 g (10.37 mmol)をメタノール 20 mlに溶解し、トリエチルアミン 1.5 mlを加えて室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタン抽出を行い有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.90 g (10.29 mmol)の無色オイルとして標記化合物を得た。収率97%。

参考例 3

2-ブトキシ-9-(3-メトキシカルボニルベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine)の合成

参考例 1 で得られた2-ブトキシアデニン(2-Butoxyadenine) 0.66 g (3.19 mmol)、炭酸カリウム 0.80 g (5.79 mmol)をDMF 40 mlに加えた後、参考例 2 で得られた化合物 1.99 g (10.78 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=300/1~50/1)で精製し、0.50 g (1.41 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率44%。

参考例 4

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(3-メトキシカルボニルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine)の合成

参考例3で得られた2-Butoxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine 0.41 g (1.54 mmol)、酢酸ナトリウム 1.14 g (13.90 mmol)を50mlの酢酸に溶解させた

後、臭素 0.1 ml (7.7 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、0.45 g (1.04 mmol)の黄色タールとして標記化合物を得た。収率90%。

5 参考例 5

2-ブトキシ-9-(3-カルボキシベンジル)-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-(3-carboxybenzyl)-8-methoxyadenine)の合成

Na 0.49 g (21.30 mmol)をメタノール 50 mlに溶解させた後、参考例 4 で得られた8-Bromo-2-butoxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine 0.22 g (0.51 mmol)を加え、30 時間還流攪拌した。放冷後、濃塩酸で中和し濃縮した。残渣を水にあげ析出個体を濾別、メタノールで洗浄し、0.13 g (0.35 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率69%。

参考例 6

2-n-ブチルアミノアデニン(2-n-Butylaminoadenine)の合成

15 オートクレープ(200 mL)に2-クロロアデニン(6.0 g, 35.4 mmol)とn-ブチルアミン(30 mL)を加え、130°Cで150時間反応させた。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水を注入し固体を析出させた。析出固体を塩化メチレン、メタノールで順次洗浄して、2.08 gの黄橙色粉末固体として標記化合物を得た。収率30%。

参考例 7

20 9-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アデニン(9-benzyl-2-(2-hydroxyethylamino)adenine)の合成

9-ベンジル-2-クロロアデニン(9-benzyl-2-chloroadenine) 1.0 g (3.8 mmol)を2-アミノエタノール 8 ml中、110°Cで4時間攪拌した。反応物に水100 mlを加え、析出固体を濾取し、1.1 g(3.8 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。
25 収率 100%。

参考例 8

9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アデニン(9-benzyl-8-bromo-2-(2-hydroxyethylamino)adenine)の合成

参考例7で得られた9-benzyl-2-(2-hydroxyethylamino)adenine 100 mg (0.35

mmol)の酢酸溶液に2.0 M 臭素/酢酸溶液0.18 ml (0.36 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応物に水3 mlを加えた後、氷冷下40%水酸化ナトリウム水溶液中で中和し、析出固体を濾取し、130 mg (0.36 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 100%。

5 参考例 9

2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2-hydroxyethylamino)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例7と同様の方法で標記化合物を得た。

10 参考例 10

8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-bromo-2-(2-hydroxyethylamino)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例8と同様の方法で標記化合物を得た。

15 参考例 11

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2-hydroxyethoxy)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

ナトリウム 2.1 g (91 mmol)をエチレングリコール 30 mlに溶解させた後、2-クロロ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-chloro-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine) 3.0 g (11 mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。放冷後、水 80 mlを加え、析出固体を濾取し、3.1 g (10 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 94%。

20 参考例 12

8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-bromo-2-(2-hydroxyethoxy)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例8と同様の方法で標記化合物を得た。

参考例 13

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-8-メトキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジ

ル)メチル}アデニン(2-(2-hydroxyethoxy)-8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例12で得られた8-bromo-2-(2-hydroxyethoxy)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine 2.3 g (7.7 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)とメタノール(30 ml)の混合溶媒に懸濁させた後、100℃で10時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、670 mg (2.0 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率 26%。

参考例 1 4

2-{2-(N,N-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エトキシ}-8-メトキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-{2-(N,N-dimethylaminocarbonyloxy)ethoxy}-8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例13で得られた2-(2-hydroxyethoxy)-8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine 200 mg (0.61 mmol)、ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.4 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.32 mmol (1.8 mmol)のピリジン 2 mlとジメチルホルムアミド 2 mlの混合溶媒の溶液に氷冷下、N,N-ジメチルカルバモイルクロライド 1.1 ml (12 mmol)を加え21時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、66 mg (0.16 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率27%。

参考例 1 5

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-チオアデニン(9-benzyl-8-hydroxy-2-thioadenine)の合成

アミノマロノニトリル p-トルエンスルホネート 45 g(178 mmol)をテトラヒドロフランに加えた後、ベンジルイソシアネート25 g(188 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン23.5 ml(130 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげ酢酸エチル抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、

50℃で20分間攪拌し、15%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取した。結晶をテトラヒドロフランに加え、ベンゾイルイソチオシアネート41 ml (305 mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した後、溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え結晶を濾取し、テトラヒドロフランと2N水酸化ナトリウム水溶液の混合
5 溶媒中で50時間還流した後、10%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取、酢酸エチルから再結晶し、白色粉末固体として標題化合物を得た。

参考例 16

2-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2,3-dihydroxypropylamino)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成
10

参考例7と同様の方法で標記化合物を得た。

参考例 17

8-ブromo-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-bromo-2-(2,3-dihydroxypropylamino)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成
15

参考例10と同様の方法で標記化合物を得た。

参考例 18

2-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-8-メトキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2,3-dihydroxypropylamino)-8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成
20

参考例13と同様の方法で標記化合物を得た。

参考例 19

8-メトキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}-2-{(2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルアミノ}アデニン(8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}-2-{(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methylamino}adenine)の合成
25

参考例18で得られた2-(2,3-dihydroxypropylamino)-8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine 230 mg (0.64 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol)、トリエチルアミン 0.02 ml (0.14 mmol)のジメチルホルムア

ミド 2 ml 溶液に50℃の油浴下、二炭酸-ジ-*t*-ブチル 410 mg (1.9 mmol)を加え14時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製することで64 mg (0.17 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率26%。

参考例 2 0

- 5 9-ベンジル-2-メトキシカルボニルメトキシアデニン(9-Benzyl-2-methoxycarbonylmethoxyadenine)の合成

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)アデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)adenine) 0.39 g (1.37 mmol)、PDC(Pyridinium dichromate) 5.28 g (14.03 mmol)をDMF 14 mlに加え、室温で23時間攪拌した。

10 飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液をあげ、クロロホルム抽出、有機層を濃縮した。得られた残渣をメタノール100 mlに加えた後に硫酸5 mlを加え、還流下3時間加熱攪拌した。氷浴下飽和重曹水で中和後、クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=300/1~100/1)で精製することで0.12 g (0.38

15 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

参考例 2 1

9-ベンジル-8-ブロモ-2-メトキシカルボニルメトキシアデニン(9-Benzyl-8-bromo-2-methoxycarbonylmethoxyadenine)の合成

参考例20で得られた9-ベンジル-2-メトキシカルボニルメトキシアデニン(9-Benzyl-2-methoxycarbonylmethoxyadenine 0.12 g (0.38 mmol)、酢酸ナトリウム 57 mg (0.69 mmol)を6 mlのクロロホルムに溶解させた後、氷浴下臭素 92 mg (0.58 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を飽和重曹水、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマト

20 グラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=200/1)で精製することで0.10 g (0.25 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

25

参考例 2 2

2-(2-メトキシカルボニルエチル)アデニン(2-(2-methoxycarbonylethyl)adenine)の合成

実施例61で得られた9-ベンジル-2-(2-メトキシカルボニルエチル)アデニン(9-Benzyl-2-(2-methoxycarbonylethyl)adenine) 0.29 g (0.93 mmol)、20% Pd(OH)₂/C 0.32 gをイソプロパノール 8 ml、ギ酸 8 mlの混合溶媒に加え、2 atmの水素雰囲気下70℃で40時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮することで0.23 g (0.86 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

参考例 2 3

2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例22で得られた2-(2-メトキシカルボニルエチル)アデニン(2-(2-methoxycarbonylethyl)adenine) 313 mg (1.51 mmol)、炭酸カリウム 0.44 g (3.18 mmol)をDMF 40 mlに加え70℃で1時間攪拌した後に室温に戻し、6-methyl-3-pyridylmethylchloride hydrochloride 0.38 g (2.13 mmol)を加え室温で15時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1~30/1)で精製し、358 mg (1.15 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

参考例 2 4

8-ブロモ-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-bromo-2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例23で得られた2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine) 70 mg (0.21 mmol)、酢酸ナトリウム 0.35 g (4.27 mmol)を8mlの酢酸に溶解させた後、臭素 0.34 g (2.13 mmol)を加え、70℃で9時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を飽和重曹水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1~40/1)で精製し、31 mg (0.076 mmol)の淡黄色固体と

して標記化合物を得た。

参考例 2 5

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-ヒドロキシメチルフルフリル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-methoxycarbonylfurfuryl)adenine)の合成

- 5 水素化リチウムアルミニウム54 mg (1.42 mmol)をTHF 4 mlに加え、氷浴下、実施例15で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-メトキシカルボニルフルフリル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-methoxycarbonylfurfuryl)adenine)62 mg (0.17 mmol)のTHF 10 ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。氷浴下水 54 μ l、1N 水酸化ナトリウム水溶液 162 μ l、水 162 μ lの順に加えた。反応液を
- 10 濾過、濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=30/1\sim 20/1$)で精製し、50 mg (0.15 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

参考例 2 6

- 2-ブトキシ-9-(5-シアノメチルフルフリル)-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(5-cyanomethylfurfuryl)-8-hydroxyadenine)の合成
- 15

- 参考例25で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-ヒドロキシメチルフルフリル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-hydroxymethylfurfuryl)adenine)42 mg (0.13 mmol)をクロロホルム10 mlに溶解させた後に塩化チオニル 0.2 mlを加え、還流下2時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をDMF 5 mlに溶かした後
- 20 にシアン化ナトリウム35 mg (0.71 mmol)を加え室温で4時間攪拌した。溶媒を留去後残渣を水にあげ、1N 塩酸で中和後クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1\sim 30/1$)で精製し、31 mg (0.091 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

25 参考例 2 7

3,4-ジメトキシカルボニルベンジルブロマイド(3,4-Dimethoxycarbonylbenzyl bromide)の合成

3,4-Dimethoxycarbonyltoluene 5.28 g (25.36 mmol)を四塩化炭素 250 mlに加えた後に、N-Bromosuccinimide 6.33 g (35.56 mmol)、Benzoylperoxide 0.53

g (2.19 mmol)を加え還流下10時間攪拌した。溶媒を留去した後に残渣を水にあげエーテル抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 250 g、溶出溶媒 : Hexane/ CHCl_3 =10/1~ CHCl_3 のみ)で精製し、2.05 g (7.14 mmol)の無色透明油状物質として標記化合物を得た。

参考例 28

2-ブトキシ-9-(3,4-ジメトキシカルボニルベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(3,4-dimethoxycarbonylbenzyl)adenine)の合成

参考例1で得られた2-ブトキシアデニン(2-Butoxyadenine) 0.50 g (2.41 mmol)、炭酸カリウム 0.25 g (1.81 mmol)をDMF 12 mlに加え、70°Cで1時間攪拌した後に室温に戻し、参考例27で得られた3,4-ジメトキシカルボニルベンジルブロマイド(3,4-Dimethoxycarbonylbenzyl bromide) 1.99 g (10.78 mmol)を加えさらに室温で9時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : CHCl_3 /MeOH=300/1~100/1)で精製し、775 mg (1.88 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。

参考例 29

2-ブトキシ-9-((6-メトキシカルボニル-3-ピリジル)メチル)-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-((6-methoxycarbonyl-3-pyridyl)methyl)adenine)の合成

2-ブトキシ-9-((6-カルボキシ-3-ピリジル)メチル)-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-((6-carboxyl-3-pyridyl)methyl)-8-methoxyadenine) 87 mg (0.23 mmol)、炭酸カリウム 32 mg (0.24 mmol)、ヨウ化メチル 66 mg (0.46 mmol)をDMF 10 mlに加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : CHCl_3 /MeOH=100/1)で精製することで78 mg (0.20 mmol)の黄色タール状物質として標記化合物を得た。

参考例 30

2-ブトキシ-9-((6-チオ-3-ピリジル)メチル)-アデニン(2-Butoxy-9-

{6-thio-3-pyridyl}methyl)adenine)の合成

2-ブトキシ-9-{(6-クロロ-3-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン2-Butoxy-9-{6-chloro-3-pyridyl}methyl}-8-hydroxyadenine 1.00 g (3.00 mmol)、70% NaSH NH_2O 3.40 g をDMF 35 mlに加え、120°Cで9時間攪拌した。溶媒を留去後残渣を水にあげ濃塩酸で中和後析出固体をろ別、得られた固体を水、クロロホルムの順に洗浄した後に加熱真空乾燥することで 0.98 g (2.97 mmol)の黄色固体として標記化合物を得た。

参考例 3 1

2-ブトキシ-9-{(6-(γ -ブチロラクトニル)チオ-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-9-{6-(γ -butyrolactonyl)thio-3-pyridyl}methyl)adenine)の合成

参考例30で得られた2-ブトキシ-9-{(6-チオ-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-9-{6-thio-3-pyridyl}methyl)adenine) 0.25 g (0.76 mmol)、炭酸カリウム 78 mg (0.51 mmol)、 α -bromo- γ -butyrolactone 190 mg (1.15 mmol)をDMF 18 mlに加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 10g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=200/1\sim 50/1$)で精製することで0.31 g (0.75 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

参考例 3 2

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-{4-(γ -ブチロラクトニロキシ)ベンジル}アデニン(8-bromo-2-butoxy-9-{4-(γ -butyrolactonyloxy)benzyl}adenine)の合成

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(4-ヒドロキシベンジル)アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)adenine) 0.20 g (0.51 mmol)、炭酸セシウム 0.42 g (1.29 mmol)、 α -bromo- γ -butyrolactone 0.42 g (2.55 mmol)をDMF 7 mlに加え、室温で55時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 10g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=300/1\sim 100/1$)で精製することで 0.19 g (0.40 mmol)の黄色タール状物質として標記化合物を得た。

参考例 3 3

2-(2-メトキシエトキシ)アデニン(2-(2-Methoxyethoxy)adenine)の合成

ナトリウム 3.00 g (130 mmol)を2-メトキシエタノール 150mlに溶解させた後、
2-クロロアデニン(2-chloroadenine) 3.00 g (17.69 mmol)を加え、8時間加熱還
流した。放冷し、水 400 ml加え、濃塩酸で中和、析出固体を濾取、メタノール
5 で洗浄し、3.06 g (14.48 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 73%。

参考例 3 4

9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)ア
デニン(9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)adenine)
の合成

10 参考例33で得られた2-(2-メトキシエトキシ)アデニン(2-(2-
Methoxyethoxy)adenine) 0.19 g (0.90 mmol)、炭酸カリウム 0.87 g (6.30
mmol)をDMF 10 mlに加え60 °Cに加熱し、1.5時間攪拌した。室温に戻した後、メ
チル3-ブロモメチルフェニルアセテート(methyl 3-bromomethylphenylacetate)
0.44 g (1.80 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を5%ク
15 エン酸水溶液にあけクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後
濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 6.0g、溶出溶媒：
CHCl₃/MeOH=200/1~50/1)で精製し、0.23 g (0.63 mmol)の淡黄色固体として標
記化合物を得た。収率70%。

参考例 3 5

20 8-ブromo-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メトキ
シエトキシ)アデニン(8-Bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-
methoxyethoxy)adenine)の合成

参考例34で得られた 9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メトキ
シエトキシ)アデニン(9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-
25 methoxyethoxy)adenine)0.23 g (0.63 mmol)、酢酸ナトリウム 0.093 g (1.13
mmol)を10 mlのクロロホルムに溶解させた後、臭素 0.15 g (0.95 mmol)を加え、
室温で3時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけクロロホルム抽出、有機
層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後
無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂

7.0g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/0~200/1)で精製し、0.22 g (0.50 mmol)の褐色固体として標記化合物を得た。収率79%。

参考例 3 6

2-ブチルアミノ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butylamino-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

参考例6で得られた2-ブチルアデニン(2-Butylaminoadenine) 0.21 g (1.00 mmol)、炭酸カリウム 0.69 g (5.00 mmol)をDMF 7 mlに加え、メチル 3-ブロモメチルフェニルアセテート(methyl 3-bromomethylphenylacetate) 0.49 g (2.00 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を5%クエン酸水溶液に
あけクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣
をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 6.3g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/0~50/1)
で精製し、0.23 g (0.61 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率61%。

参考例 3 7

8-ブロモ-2-ブチルアミノ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-butylamino-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

参考例36で得られた2-ブチルアミノ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butylamino-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)0.23 g (0.61 mmol)を10 mlのクロロホルムに溶解させた後、臭素 0.15 g (0.92 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけクロロホルム抽出、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、0.23 g (0.51 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率83%。

参考例 3 8

2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

2-クロロアデニン(2-Chloroadenine) 1.70 g (10.0 mmol)、炭酸カリウム 9.67 g (70.0 mmol)をDMF 35 mlに加え60 °Cに加熱し、1.5時間攪拌した。室温に戻した後、メチル 3-ブロモメチルフェニルアセテート(methyl 3-

bromomethylphenylacetate) 3.16 g (13.0 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム50 mlを加え、固体を析出させ、析出固体を水で洗浄することにより、2.13 g (6.41 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率64%。

5 参考例 3 9

8-ブromo-2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

参考例38で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)2.00 g (6.03 mmol)、酢酸ナトリウム 2.95 g (36.0 mmol)を100 mlのクロロホルムに溶解させた後、臭素 4.79 g (30.0 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.78 g (4.34 mmol)の褐色固体として標記化合物を得た。収率72%。

15 参考例 4 0

メチル 2-(4-ブromoメチル)フェニルプロピオネート(Methyl 2-(4-bromomethyl)phenylpropionate)の合成

氷冷下メタノール 100 mlに塩化チオニル 5.80 ml (80 mmol)を加え、1時間攪拌した後、2-(4-ブromoメチル)フェニルプロピオン酸(2-(4-bromomethyl)phenylpropionic acid)4.86 g (20 mmol)のメタノール溶液 30 mlを滴下した。室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸ナトリウム水溶液、5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することで4.71 g (18.3 mmol)の無色オイルとして標記化合物を得た。収率92%。

25 参考例 4 1

エチル α, α -ジメチル-m-トリルアセテート(Ethyl α, α -dimethyl-m-tolylacetate)の合成

エチル m-トリルアセテート(Ethyl m-tolylacetate)7.12 g (40 mmol)、ヨードメタン 14.20 g (100 mmol)のTHF溶液 300 mlに-80°Cでt-ブトキシカリウム

11. 22g (50 mmol)を加えた後、室温で3時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 200 mlを加えた後、溶媒を留去、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することで4.92 g (23.9 mmol)の無色オイルとして標記化合物を得た。収率84%。

参考例 4 2

エチル α, α -ジメチル-m-ブロモメチルフェニルアセテート(Ethyl α, α -dimethyl-m-bromomethylphenylacetate)の合成

- 参考例41で得られたエチル α, α -ジメチル-m-トリルアセテート(Ethyl α, α -dimethyl-m-tolylacetate) 4.12 g (20 mmol)の四塩化炭素溶液 140 mlにN-ブ
10 ロモスクシンイミド 3.56 g (20 mmol)及び、過酸化ベンゾイル 100 mg (0.41 mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液に5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することで4.62 g
15 の無色オイルとして標記化合物を得た。

参考例 4 3

メチル 4-(2-ブロモエチル)ベンゾエート(Methyl 4-(2-bromoethyl)benzoate)の合成

- 氷冷下メタノール 100 mlに塩化チオニル 5.80 ml (80 mmol)を加え、1時間
20 撹拌した後、4-(2-ブロモエチル)安息香酸(4-(2-bromoethyl) benzoic acid) 4.58 g (20 mmol)のメタノール溶液 30 mlを滴下した。室温で2時間撹拌した後、溶媒を留去、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸ナトリウム水溶液、5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、4.79 g (18.3 mmol)の無色オイルとして標記化合物を得た。収率99%。

25

参考例40と同様の方法で、以下の参考例44~46の化合物を得た。

参考例 4 4

メチル o-トリルアセテート (Methyl o-tolylacetate)
(4.36 g (26.6 mmol)収率89%)

参考例 4 5

メチル p-トリルアセテート (Methyl p-tolylacetate)

(4.42 g (27.0 mmol) 収率90%)

参考例 4 6

5 メチル 2-フルオロ-5-メチルベンゾエート (Methyl 2-fluoro-5-methylbenzoate)

(3.07 g (18.3 mmol) 収率91%)

参考例 4 7

10 メチル 2-メトキシ-5-メチルベンゾエート (Methyl 2-methoxy-5-methylbenzoate) の合成

5-メチルサリチル酸(5-methylsalicylic acid) 3.04 g (20 mmol)のDMF溶液 100 mlに炭酸カリウム 8.28 g (60 mmol)、ヨードメタン 6.24 g (44 mmol)を氷冷下で加えた後、室温で12時間攪拌した。5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を5%クエン酸水溶液、5%食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製、無色オイルとして3.43 g (19.1 mmol)の標記化合物を得た。収率95%。

参考例 4 8

20 メチル α , α -ジメチル-p-トリルアセテート (Methyl α , α -dimethyl-p-tolylacetate) の合成

実施例41と同様の方法で標記化合物を得た。2.26 g (11.8 mmol)。収率75%。

参考例 4 9

25 エチル (2R, S)-3-メチルフェニルプロピオネート (Ethyl (2R, S)-3-methylphenylpropionate) の合成

エチル m-トリルアセテート 3.56 g (20 mmol)のTHF溶液 300 mlにヨードメタン 3.12 g (22 mmol)を加え、-80℃でt-ブトキシカリウム 2.47 g (22 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。-80℃で飽和塩化アンモニウム水溶液 200 mlを加えた後、THFを留去、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製、

無色のオイルとして2.97 g (15.5 mmol)の標記化合物を得た。収率77%。

参考例42と同様の方法で、以下の参考例50～54の化合物を得た。

参考例 5 0

- 5 メチル *o*-ブロモメチルフェニルアセテート (Methyl *o*-bromomethylphenylacetate)

参考例 5 1

メチル 3-ブロモメチル-6-フルオロベンゾエート (Methyl 3-bromomethyl-6-fluorobenzoate)

- 10 参考例 5 2

メチル 3-ブロモメチル-6-メトキシベンゾエート (Methyl 3-bromomethyl-6-methoxybenzoate)

参考例 5 3

- 15 メチル α, α -ジメチル-*p*-ブロモメチルフェニルアセテート (Methyl α, α -dimethyl-*p*-bromomethylphenylacetate)

参考例 5 4

エチル (2*R*, 3*S*)-3-ブロモメチルフェニルプロピオネート (Ethyl (2*R*, 3*S*)-3-bromomethylphenylpropionate)

参考例 5 5

- 20 メチル ジメトキシ (3-メチルフェニル) アセテート (Methyl dimethoxy(3-methylphenyl)acetate) の合成

3-メチルアセトフェノン 5.0 g (37 mmol)のピリジン50 ml溶液に、二酸化セレン 7.44 g (67 mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。析出した黑色固体を濾別し、濾液を濃塩酸で中和、エーテルで抽出することにより、3-メチルフェニルオキシ酢酸を 6.12 g (37 mmol) 得た。収率100%。次いで、得られた3-メチルフェニルオキシ酢酸 4.0 g (24 mmol)のメタノール250 ml溶液に、濃硫酸 13 mlを加え5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 170 g、溶出溶媒 : Hex/AcOEt=200/1~10/1) で精製し、3.75 g (16.7 mmol)の

25

淡黄色油状物質として標記化合物を得た。収率69%。

参考例 5 6

メチル ジメトキシ (3-ブロモメチルフェニル) アセテート (Methyl dimethoxy(3-bromomethylphenyl)acetate) の合成

- 5 参考例27と同様の方法で、標記化合物を得た。収率69%。

参考例 5 7

2-ブトキシ-9-[3-(1, 1, 2-トリメトキシ-2-オキソエチル) ベンジル] アデニン (2-Butoxy-9-[3-(1, 1, 2-trimethoxy-2-oxoethyl)benzyl]adenine) の合成

- 10 参考例3と同様の方法で、淡黄色固体として標記化合物を得た。収率75%。

参考例 5 8

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[3-(1, 1, 2-トリメトキシ-2-オキソエチル) ベンジル] アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(1, 1, 2-trimethoxy-2-oxoethyl)benzyl]adenine) の合成

- 15 参考例21と同様の方法で、標記化合物を得た。収率95%。

実施例 1

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルベンジル) アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine) の合成

- 20 参考例5で得られた2-Butoxy-8-methoxy-9-(3-carboxybenzyl)adenine 0.60 g (1.61 mmol)をメタノール20 mlに溶かした後に硫酸1 mlを加え、1時間還流攪拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和した後に析出固体を濾取、メタノールで洗浄し、0.48 g (1.29 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率80%。

- 25 実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例 2 ～ 4 の化合物を得た。

実施例 2

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-エトキシカルボニルベンジル) アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-ethoxycarbonylbenzyl)adenine)

実施例 3

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-イ-プロポキシカルボニルベンジル)
アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-i-propoxycarbonylbenzyl)adenine)

実施例 4

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(2,2,2-トリフルオロエトキシカル
5 ボニル)ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2,2,2-
trifluoroethoxycarbonyl)benzyl}adenine)

実施例 5

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(2-ベンジロキシエトキシカルボ
ニル)ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2-
10 benzyloxyethoxycarbonyl)benzyl}adenine)の合成

参考例5で得られた2-Butoxy-9-(3-carboxybenzyl)-8-methoxyadenine 0.06g
(0.16 mmol)、トリエチルアミン 0.03g (0.28 mmol)をアセトニトリル10 mlに加
えた後、Benzyl 2-bromoethyl eter 0.06g (0.28 mmol)を加え50時間還流撹拌し
た。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグ
15 ネシウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をメタノール10 ml、濃塩酸10 mlに加
えて室温で18時間撹拌した。飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、メタノールで洗浄し、0.03g (0.06
mmol)の白色固体としてを標記化合物を得た。収率38%。

実施例 6

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(2-ヒドロキシエトキシカルボニ
ル)ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2-
hydroxyethoxycarbonyl)benzyl}adenine)の合成

実施例5で得られた2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2-
benzyloxyethoxycarbonyl)benzyl}adenine 0.03g (0.06 mmol)、5% Pd/C 60 mg、
25 濃塩酸0.1 mlをTHF 30 mlメタノール 30 mlの混合溶媒に加え、水素雰囲気下、
室温で60時間撹拌した。反応液を濾過し、飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽
出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラ
フィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1~50/1)で精製、メタノールで
洗浄し、0.01 g (0.02 mmol)の白色固体としてを標記化合物を得た。収率42%。

実施例 5 と同様の方法で、以下の実施例 7 ～ 9 の化合物を得た。

実施例 7

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(2-ジメチルアミノエトキシカルボ
5 ニル)ベンジル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2-
dimethylaminoethoxycarbonyl)benzyl}adenine)

実施例 8

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(2-モルホリノエトキシカルボ
10 ニル)ベンジル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2-
morpholinoethoxycarbonyl)benzyl}adenine)

実施例 9

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(3-ピリジルメトキシカルボ
15 ニル)ベンジル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(3-
pyridylmethoxycarbonyl)benzyl}adenine)

実施例 10

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-(S-メチルチオカルボニル)ベン
20 ジル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(S-
methylthiocarbonyl)benzyl}adenine) の合成

参考例 5 で得られた 2-Butoxy-9-(3-carboxybenzyl)-8-methoxyadenine 0.06 g
20 (0.16 mmol)、Triethylamine 0.02g (0.19 mmol) を DMF 10 ml に加えた後、氷浴
下 Methanesulfonyl chloride 0.02g (0.19 mmol) を加え 1 時間攪拌し、メタンチ
オール 0.1 ml (1.43 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣
を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し
た。得られた固体をメタノール 10 ml、濃塩酸 10 ml に加えて室温で 18 時間攪拌し
25 た。飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで
乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g、溶出溶媒：
CHCl₃/MeOH=80/1～20/1) で精製、メタノールで洗浄し、0.01g (0.03 mmol) の白
色固体として標記化合物を得た。収率 16%

実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例 11 ～ 12 の化合物を得た。

実施例 11

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシカルボニルベンジル)アデニン
(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylbenzyl)adenine)

5 実施例 12

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-イソプロポキシカルボニルベンジル)
アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-i-propoxycarbonylbenzyl)adenine)

実施例 13

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{4-(3-ピリジルメトキシカルボニル)
10 ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{4-(3-
pyridylmethoxycarbonyl)benzyl}adenine)の合成

参考例5と同様の方法で得た2-Butoxy-9-(4-carboxybenzyl)-8-methoxyadenine
0.05g (0.13 mmol)、炭酸カリウム0.03g (0.22 mmol)をDMF 10 mlに加えた後、
3-Chloromethylpyridine塩酸塩0.03g (0.18 mmol)を加え室温で18時間撹拌した。
15 溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：
CHCl₃/MeOH=300/1～30/1)で精製した。得られた固体をメタノール10 ml、濃塩酸
10 mlに加えて室温で18時間撹拌した。飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮、メタノールで洗浄し、0.03g
20 (0.07 mmol)の白色固体としてを標記化合物を得た。収率52%。

実施例 14

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-ベンジルオキシカルボニルベンジル)
アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-benzyloxycarbonylbenzyl)adenine)の合成

実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

25

実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例 15 ～ 18 の化合物を得た。

実施例 15

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-メトキシカルボニルフルフリル)アデ
ニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-methoxycarbonylfurfuryl)adenine)

実施例 1 6

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-*i*-プロポキシカルボニルフurfuryl)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-*i*-propoxycarbonylfurfuryl)adenine)

実施例 1 7

- 5 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-メトキシカルボニル-3-ピリジ
ル)メチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-methoxycarbonyl-3-
pyridyl)methyl}adenine)

実施例 1 8

- 10 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-*i*-プロポキシカルボニル-3-ピ
リジル)メチル}アデニン 2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-*i*-propoxycarbonyl-3-
pyridyl)methyl}adenine

実施例 1 9

- 15 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)
アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の
合成

- 20 水素化リチウムアルミニウム0.08g (2.15 mmol)をTHF 10 mlに加え、氷浴下、
参考例3で得られた2-Butoxy-9-(3-methoxycarbonyl)benzyladenine 0.20g (0.56
mmol)のTHF 10 ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。氷浴下水0.1 ml、5%水
酸化ナトリウム水溶液0.3 ml、水0.3 mlの順に滴下した。反応液を濾過、濾液を
濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：
CHCl₃/MeOH=100/1~30/1)で精製し、0.18 g (0.55 mmol)の白色固体として2-ブ
トキシ-9-(3-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(3-
hydroxymethylbenzyl)adenine)を得た。収率98%。

- 25 2-Butoxy-9-(3-hydroxymethylbenzyl)adenine 0.09g (0.27 mmol)、トリエチ
ルアミン0.20g (1.98 mmol)、トシルクロライド 0.30g (1.57 mmol)、ピリジン
0.4 mlをDMF10 mlに加えて室温で24時間攪拌した。その反応液にシアン化ナトリ
ウム0.40g (9.16 mmol)を加え80℃で18時間加熱攪拌した。溶媒を留去後残渣を
水にあけ、ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、
残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/1)で

精製し、0.04g (0.12 mmol)の白色固体として2-ブトキシ-9-(3-シアノメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(3-cyanomethylbenzyl)adenine)を得た。収率44%。

2-Butoxy-9-(3-cyanomethylbenzyl)adenine 0.04 g (0.12 mmol)を5%水酸化ナトリウム水溶液 10 ml、メタノール 10 mlの混合溶媒に加え、80℃で19時間加熱
5 攪拌した。ジクロロメタン抽出後、水相を濃塩酸で中和後溶媒を減圧留去し、残渣と硫酸 1 mlをメタノール50 mlに加えた後に1時間還流攪拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、0.04g (0.11 mmol)の淡黄色固体として2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)を得た。収率92%。
10

以後実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率3工程71%。

実施例1と同様の方法で、以下の実施例20～21の化合物を得た。

実施例20

15 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)

実施例21

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-イソプロポキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-isopropoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)
20

実施例22

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylmethoxybenzyl)adenine)の合成
25

参考例4と同様の方法で得た8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(4-アセトキシベンジル)アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-(4-acetoxybenzyl)adenine) 0.29g (0.67 mmol)をメタノール10 ml、5%水酸化ナトリウム水溶液10 mlに加えて室温で4時間攪拌した。濃塩酸で中和後析出固体を濾別、メタノールで洗浄し、0.19g (0.49 mmol)の白色固体として8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(4-ヒドロキシベンジル)アデニ

ン(8-Bromo-2-butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)adenine)を得た。収率73%。

- 得られた8-Bromo-2-butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)adenine 0.05g (0.13 mmol)、炭酸カリウム 0.02g (0.14 mmol)をDMF 10 mlに加えたのちに、エチルブロモアセテート(Ethyl bromoacetate) 0.04g (0.24 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。
- 5 溶媒を留去後残渣を水にあげジクロロメタン抽出、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/1~50/1)で精製し、0.06g (0.12 mmol)の白色固体として8-プロモ-2-ブトキシ-9-(4-エトキシカルボニルメトキシベンジル)アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-(4-ethoxycarbonylmethoxybenzyl)adenine)を得た。収率
- 10 96%。引き続き実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率80%。

実施例 2 3

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-プロモ-4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-bromo-4-(methoxycarbonylmethoxy)benzyl}adenine)の合成

- 15 参考例1で得られた2-Butoxyadenine 0.11g (0.53 mmol)、炭酸カリウム 0.05g (0.36 mmol)をDMF 10 mlに加えた後、4-(クロロメチル)フェノールアセテート(4-(chloromethyl)phenol acetate) 0.12g (6.50 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、
- 20 溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=300/1~30/1)で精製し、0.08g (1.41 mmol)の白色固体として2-ブトキシ-9-(4-アセトキシベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(4-acetoxybenzyl)adenine)を得た。収率42%。得られた固体をメタノール10 ml、5%水酸化ナトリウム水溶液10 mlに加えて室温で2時間攪拌した。濃塩酸で中和後ジクロロメタン抽出、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、
- 25 0.06g (0.19 mmol)の白色固体として2-ブトキシ-9-(4-ヒドロキシベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(4-hydroxybenzyl)adenine)を得た。収率86%。得られた固体、炭酸カリウム 0.02g (0.14 mmol)をDMF 10 mlに加えたのちに、エチルブロモアセテート(Ethyl bromoacetate) 0.04 g (0.24 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後残渣を水にあげジクロロメタン抽出、合わせた有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1\sim 50/1$)で精製し、0.06g (0.15 mmol)の白色固体として2-ブトキシ-9-{4-(エトキシカルボニルメトキシ)ベンジル}アデニン(2-Butoxy-9-{4-(ethoxycarbonylmethoxy)benzyl}adenine)を得た。収率79%。引き
5 続き実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 2 4

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペ
リジル)-3-ピリジルメチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{6-(4-
ethoxycarbonyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl}adenine)の合成
10 2-ブトキシ-9-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-
9-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-8-methoxyadenine) 0.28 mg (0.77 mmol)を4-エ
トキシカルボニルピペリジン(4-ethoxycarbonylpiperidine) 10 mlに加えて8時
間還流撹拌した。放冷後にエタノールを加え析出固体を濾取し、カラムクロマト
15 グラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=80/1\sim 20/1$)で精製し、0.15g
(1.41 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率44%。

実施例 2 5

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{6-(3-エトキシカルボニル-1-ピペ
リジル)-3-ピリジルメチル}アデニン 2-Butoxy-8-hydroxy-9-{6-(3-
ethoxycarbonyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl}adenineの合成
20 実施例24と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 2 6

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-エトキシカルボニルメトキシ-2-
ナフチル)メチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-ethoxycarbonylmethoxy-
2-naphthyl)methyl}adenine)
25 実施例5と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例 2 7 ~ 2 8 の化合物を得た。

実施例 2 7

2-ブチルアミノ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシカルボニルベンジル)ア

デニン(2-Butylamino-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylbenzyl)adenine)の合成
実施例 2 8

2-ブチルアミノ-8-ヒドロキシ-9-(5-エトキシカルボニルフurfuryl)アデニン(2-Butylamino-8-hydroxy-9-(5-ethoxycarbonylfurfuryl)adenine)の合
成

実施例 2 9

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルメチルアデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethyladenine)の合成

シアン化ナトリウム 0.20g (4.08 mmol)、9-ベンジル-2-クロロメチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-chloromethyl-8-hydroxyadenine) 0.20g (0.69 mmol)をDMF 10 mlに加えた後、80℃で7時間加熱撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を水にあげ濃塩酸で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/1～50/1)で精製、メタノールで洗浄し、0.16g (0.57 mmol)の淡黄色固体として9-ベンジル-2-シアノメチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-cyanomethyl-8-hydroxyadenine)を得た。得られた9-ベンジル-2-シアノメチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-cyanomethyl-8-hydroxyadenine) 0.08g (0.29 mmol)を5%水酸化ナトリウム水溶液 20 ml、メタノール 10 mlの混合溶媒に加え、60℃で8時間加熱撹拌した。濃塩酸で中和後溶媒を留去し、残渣と硫酸 1 mlをメタノール50 mlに加えた後に3時間還流撹拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/1～30/1)で精製、メタノールで洗浄し、0.02g (0.06 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

実施例 3 0

9-ベンジル-2-エトキシカルボニルメチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-ethoxycarbonylmethyl-8-hydroxyadenine)の合成

実施例29と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 3 1

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニン
(9-benzyl-8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethylaminoadenine) の合成

9-ベンジル-2-クロロアデニン 0.30g (1.12 mmol)、グリシンメチルエステル
塩酸塩 0.72g (5.73 mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 1.48g (11.47 mmol) を $n\text{-BuOH}$ 10 ml に加え、
5 オートクレープ中 150°C で 19 時間加熱撹拌した。溶媒を留去し、残渣を水にあげ
ジクロロメタン抽出。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、0.06g の茶色タールとして 9-ベンジル-2-メト
キシカルボニルメチルアミノアデニンを得た。得られた 9-ベンジル-2-メトキシ
カルボニルメチルアミノアデニンをジクロロメタン 10 ml に溶解させた後、氷浴
10 下臭素 0.05 ml 加え、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣を水にあげジ
クロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、0.06g の黄色固体として 9-ベンジル-8-プロモ
2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンを得た。

得られた 9-ベンジル-8-プロモ-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンを
15 濃塩酸 10 ml に加え、8 時間 100°C で撹拌し、氷浴下 5% 水酸化ナトリウム水溶液で
中和 (pH 7) 後溶媒を留去した。残渣にメタノール 30 ml、硫酸 1 ml を加えて 4 時
間還流した。氷浴下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 (pH 6) 後ジクロロメタ
ン抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムク
ロマトグラフィーで精製、メタノールで洗浄し、0.02g の白色固体として標記化
20 合物を得た。

実施例 3 2

8-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルメチルアミノ-9-{(6-メチル-3-
ピリジル)メチル}アデニン (8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethylamino-9-{(6-
methyl-3-pyridyl)methyl}adenine) の合成

25 実施例 31 と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 3 3

2-(2-アセトキシエチルアミノ)-8-ヒドロキシ-9-{(6-メチル-3-
ピリジル)メチル}アデニン (2-(2-acetoxyethylamino)-8-hydroxy-9-{(6-methyl-
3-pyridyl)methyl}adenine) の合成

比較例10で得られた8-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 100 mg (0.32 mmol)のピリジン 1 ml溶液に氷冷下、無水酢酸 0.033 ml (0.35 mmol)を加え3時間攪拌した。反応物に重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製し、14 mg (0.039 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率12%。

実施例33と同様の方法で、以下の実施例34～35の化合物を得た。

実施例34

8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシカルボニルオキシエチルアミノ)-9-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アデニン(8-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyloxyethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine)

実施例35

2-(2-アセトキシエチルアミノ)-9-ベンジル-8-ヒドロキシアデニン(2-(2-acetoxyethylamino)-9-benzyl-8-hydroxyadenine)

実施例36

2-(2-アセトキシエトキシ)-8-ヒドロキシ-9-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アデニン(2-(2-acetoxyethoxy)-8-hydroxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine)の合成

比較例11で得られた8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 90 mg (0.29 mmol)、ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.4 mmol)のピリジン 2 ml溶液に氷冷下、無水酢酸 0.027 ml (0.29 mmol)を加え15時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、11 mg (0.031 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率11%。

実施例37

8-ヒドロキシ-9-(6-メチル-3-ピリジル)メチル-2-[2-(プロピオニルオキシ)エトキシ]アデニン(8-hydroxy-9-(6-methyl-3-pyridyl)methyl-2-

{2-(propionyloxy)ethoxy}adenine)の合成

実施例36と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 3 8

2-{2-(メトキシカルボニルオキシ)エトキシ}-8-ヒドロキシ-9-({6-
5 メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-{2-(methoxycarbonyloxy)ethoxy}-8-
hydroxy-9-((6-methyl-3-pyridyl)methyl)adenine)の合成

比較例11で得られた8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-((6-methyl-3-
pyridyl)methyl)adenine 90 mg (0.29 mmol)のピリジン 2 ml溶液に氷冷下、ク
ロロギ酸メチル 0.022 ml (0.29 mmol)を加え3時間攪拌した。反応物に水を加え、
10 クロロホルムで抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃
縮し、68 mg (0.18 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率63%。

実施例 3 9

2-{2-(N,N-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エトキシ}-8-ヒドロキ
シ-9-({6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-{2-(N,N-
15 dimethylaminocarbonyloxy)ethoxy}-8-hydroxy-9-((6-methyl-3-
pyridyl)methyl)adenine)の合成

比較例11と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 4 0

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル)チオアデニン
20 (9-Benzyl-8-hydroxy-2-(methoxycarbonylmethyl)thioadenine)の合成

参考例7で得られた9-benzyl-8-hydroxy-2-thioadenine 200mg (0.73mmol)をジメ
チルホルムアミド(8ml)に加えた後、炭酸カリウム150mg (1.1mmol)、メチルプロ
モアセテート0.1ml (1.1mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、
残渣を水にあげクロロホルム抽出、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、173mgの
25 白色固体として標記化合物を得た。収率69%。

実施例 4 0と同様の方法で、以下の実施例 4 1～5 9の化合物を得た。

実施例 4 1

9-ベンジル-2-(エトキシカルボニルメチル)チオ-8-ヒドロキシアデニン
(9-Benzyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 4 2

5 9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(オクチルオキシカルボニルメチル)チオア
デニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(octyloxycarbonylmethyl)thioadenine)

実施例 4 3

9-ベンジル-2-(t-ブトキシカルボニルメチル)チオ-8-ヒドロキシアデ
ニン(9-Benzyl-2-(t-butoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 4 4

10 2-(アリルオキシカルボニルメチル)チオ-9-ベンジル-8-ヒドロキシアデ
ニン(2-(allyloxycarbonylmethyl)thio-9-Benzyl-8-hydroxyadenine)

実施例 4 5

2-(ベンジルオキシカルボニルメチル)チオ-9-ベンジル-8-ヒドロキシア
デニン(2-(benzyloxycarbonylmethyl)thio-9-Benzyl-8-hydroxyadenine)

15 実施例 4 6

9-ベンジル-2-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)チオ-8-ヒドロ
キシアデニン(9-Benzyl-2-(2-fluoroethoxycarbonylmethyl)thio-8-
hydroxyadenine)

実施例 4 7

20 9-ベンジル-2-(2,2-ジフルオロエトキシカルボニルメチル)チオ-8-
ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2,2-difluoroethoxycarbonylmethyl)thio-8-
hydroxyadenine)

実施例 4 8

25 9-ベンジル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニルメチル)チオ-
8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2,2,2-
trifluoroethoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 4 9

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシカルボニルメチル)
チオアデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(2-

methoxyethoxycarbonylmethyl)thioadenine)

実施例 5 0

9-ベンジル-2-(エチルカルバモイルメチル)チオ-8-ヒドロキシアデニン
(9-Benzyl-2-(ethylcarbamoylmethyl)thio-8-hydroxyadenine)

5 実施例 5 1

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(1-ピペリジノカルボニルメチル)チオアデニン
(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(1-piperidinocarbonylmethyl)thioadenine)

実施例 5 2

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(モルホリノカルボニルメチル)チオアデニン
10 (9-Benzyl-8-hydroxy-2-(morpholinocarbonylmethyl)thioadenine)

実施例 5 3

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(1-エトキシカルボニルエチル)チオアデニン
(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(1-ethoxycarbonylethyl)thioadenine)

実施例 5 4

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシカルボニルエチル)チオアデニン
15 (9-Benzyl-8-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)thioadenine)

実施例 5 5

9-ベンジル-2-(2-エトキシカルボニルエチル)チオ-8-ヒドロキシアデニン
(9-Benzyl-2-(2-ethoxycarbonylethyl)thio-8-hydroxyadenine)

20 実施例 5 6

9-ベンジル-2-(3-エトキシカルボニルプロピル)チオ-8-ヒドロキシアデニン
(9-Benzyl-2-(3-ethoxycarbonylpropyl)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 5 7

9-ベンジル-2-(4-エトキシカルボニルブチル)チオ-8-ヒドロキシアデニン
25 (9-Benzyl-2-(4-ethoxycarbonylbutyl)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 5 8

9-ベンジル-2-(エトキシカルボニルメチルカルボニルメチル)チオ-8-ヒドロキシアデニン
(9-Benzyl-2-(ethoxycarbonylmethylcarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 5 9

9-ベンジル-2-(2-ブチロラクチノ)チオ-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2-butyrolactino)thio-8-hydroxyadenine)

実施例 6 0

- 5 8-ヒドロキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}-2-{(2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルアミノ}アデニン(8-hydroxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}-2-{(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methylamino}adenine)の合成

- 10 参考例19で得られた8-methoxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}-2-{(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methylamino}adenine 65 mg (0.17 mmol)の濃塩酸溶液を氷冷下で15時間攪拌した。氷冷下40%水酸化ナトリウム水溶液で中和、析出した白色結晶を分取薄層クロマトグラフィーで精製することで18 mg (0.049 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率29%。

実施例 6 1

- 15 9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシカルボニルエチル)アデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl ethyl)adenine)の合成

- 20 比較例15で得られた9-ベンジル-2-(2-カルボキシエチル)-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2-carboxyethyl)-8-hydroxyadenine)100 mg (0.32 mmol)をメタノール20 mlに加えた後に硫酸2 mlを加え、還流下4時間加熱攪拌した。氷浴下飽和重曹水で中和後、クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒: CHCl₃/MeOH=100/1~30/1)で精製、メタノールで洗浄し、74 mg (0.23 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

実施例 6 2

- 25 9-ベンジル-2-エトキシカルボニルエチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-ethoxycarbonyl ethyl-8-hydroxyadenine)の合成

実施例61と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 6 3

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(S-メチルチオカルボニルエチル)アデニ

ン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(S-methylthiocarbonyl)ethyladenine)の合成

比較例15で得られた9-ベンジル-2-(2-カルボキシエチル)-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2-carboxyethyl)-8-hydroxyadenine) 49 mg (0.16 mmol)、HOBT (N-Hydroxybenzotriazole) 47 mg (0.35 mmol)、メタンチオール、ナトリウム塩 15%水溶液 161 mg (0.34 mmol)、EDCHCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) 66 mg (0.34 mmol)をDMF 3 mlに加え室温で30時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1~30/1)で精製、メタノールで洗淨し、17 mg (0.050 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

実施例 6 4

9-ベンジル-8-ヒドロキシー-2-メトキシカルボニルメトキシアデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethoxyadenine)の合成

Na 0.30 g (13.04 mmol)をメタノール 30 mlに溶解させた後、参考例21で得られた9-ベンジル-8-ブロモ-2-メトキシカルボニルメトキシアデニン (9-Benzyl-8-bromo-2-methoxycarbonylmethoxyadenine 0.10 g (0.25 mmol)を加え、7時間還流攪拌した。放冷後、濃塩酸で中和し濃縮した。残渣をメタノール30 mlに溶かした後に硫酸2 mlを加え、7時間還流攪拌した。氷浴下飽和重曹水で中和後、クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1~30/1)で精製、メタノールで洗淨し、62 mg (0.19 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

実施例 6 5

9-ベンジル-2-エトキシカルボニルメトキシ-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-ethoxycarbonylmethoxy-8-hydroxyadenine)の合成

実施例61と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 6 6

8-ヒドロキシー-2-メトキシカルボニルエチル-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-ethyl-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

参考例24で得られた8-ブromo-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]アデニン (8-Bromo-2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine) 31 mg (0.076 mmol)を濃塩酸5 mlに加えて、100°Cで4時間攪拌した。氷浴下1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後濃縮し、残渣をメタノール70 mlに溶かした後に硫酸7 mlを加え、2時間還流攪拌した。氷浴下飽和重曹水で中和後、クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=50/1~20/1)で精製、クロロホルムで洗浄、加熱真空乾燥することで12 mg (0.035 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

10 実施例 6 7

8-ヒドロキシー-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-(メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-(4-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

実施例66と同様の方法で標記化合物を得た。

15 実施例 6 8

2-ブトキシ-8-ヒドロキシー-9-(4-エトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-ethoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

実施例61と同様の方法で標記化合物を得た。

20 実施例 6 9

2-ブトキシ-8-ヒドロキシー-9-{4-(2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル)メチルベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl)methylbenzyl}adenine)の合成

参考例5と同様の方法で得られた2-ブトキシ-9-(4-カルボキシメチルベンジル)-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-(4-carboxymethylbenzyl)-8-methoxyadenine) 40 mg (0.10 mmol)、HOBt(N-Hydroxybenzotriazole) 31 mg (0.23 mmol)、2,2,2-trifluoroethanol 23 mg(0.23 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 59 mg (0.46 mmol)、EDCHCl(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) 44 mg (0.23 mmol)をDMF 3

- mlに加え室温で17時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=200/1\sim 100/1$)で精製した。得られた残渣をTHF 5.5 mlに加えた後に、濃塩酸 0.5 mlを加え、室温で1時間攪拌した。
- 5 飽和重曹水で中和後クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=200/1\sim 40/1$)で精製、メタノールで洗浄し、10 mg (0.022 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

- 10 実施例69と同様の方法で、以下の実施例70～71の化合物を得た。

実施例70

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{4-(2-フルオロエトキシカルボニル)メチルベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-(2-fluoroethoxycarbonyl)methylbenzyl}adenine)

- 15 実施例71

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{4-(2-ヒドロキシエトキシカルボニル)メチルベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{4-(2-hydroxyethoxycarbonyl)methylbenzyl}adenine)

実施例72

- 20 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{4-(2-ジメチルアミノエトキシカルボニル)メチルベンジル}アデニン塩酸塩(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{4-(2-dimethylaminoethoxycarbonyl)methylbenzyl}adenine hydrochloride salt)の合成

- 25 参考例5と同様の方法で得られた2-ブトキシ-9-(4-カルボキシメチルベンジル)-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-(4-carboxymethylbenzyl)-8-methoxyadenine) 84 mg (0.22 mmol)、炭酸カリウム133 mg (0.96 mmol)をDMF 4 mlに加えた後、2-(Dimethylamino)ethyl chloride hydrochloride 94 mg (0.65 mmol)を加え室温で16時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カ

ラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1\sim 30/1$)で精製した。得られた残渣をTHF 5.5 mlに加えた後に、濃塩酸 0.5 mlを加え、室温で1時間攪拌した。飽和重曹水で中和後クロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 20g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=200/1\sim 40/1$)で精製した。得られた残渣をTHF 3mlに溶かした後に濃塩酸を5.5 μl 加えて室温で30分攪拌したのちに析出した固体をろ取、加熱真空乾燥することで16 mg (0.033 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

実施例 7 3

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{4-(2-モルホリノエトキシカルボニル)メチルベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{4-(2-morpholinoethoxycarbonyl)methylbenzyl}adenine)の合成

実施例72と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 7 4

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{4-(S-メチルチオカルボニル)メチルベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{4-(S-methylthiocarbonyl)methylbenzyl}adenine)の合成

実施例63と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 6 9と同様の方法で、以下の実施例 7 5～7 9の化合物を得た。

20 実施例 7 5

2-ブトキシ-9-{4-(S-エチルチオカルボニル)メチルベンジル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{4-(S-ethylthiocarbonyl)methylbenzyl}-8-hydroxy-adenine)

実施例 7 6

25 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-カルバモイルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-carbamoylmethylbenzyl)adenine)

実施例 7 7

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メチルカルバモイルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methylcarbamoylmethylbenzyl)adenine)

実施例 7 8

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-ジメチルカルバモイルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-dimethylcarbamoylmethylbenzyl)adenine)

5 実施例 7 9

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-モルホリノカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-morpholinomethylbenzyl)adenine)

実施例 8 0

10 2-ブトキシ-9-(3-エトキシカルボニルメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(3-ethoxycarbonylmethylbenzyl)-8-hydroxyadenine)の合成

実施例61と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 8 1

15 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-メトキシカルボニルメチルフルフリル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-methoxycarbonylmethylfurfuryl)adenine)の合成

20 参考例26で得られた2-ブトキシ-9-(5-シアノメチルフルフリル)-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(5-cyanomethylfurfuryl)-8-hydroxyadenine) 29 mg (0.085 mmol)を4N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、メタノール 3 mlの混合溶媒に加え、還流下で4時間加熱攪拌した。氷浴下濃塩酸で中和後溶媒を減圧留去し、残渣と硫酸 3 mlをメタノール30 mlに加えた後に2時間還流攪拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和後クロロホルム抽出、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 20g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=70/1~40/1)で精製し、メタノール洗浄、加熱真空乾燥することで16 mg (0.091 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

25

実施例 8 2

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-S-メチルチオカルボニル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-S-methylthiocarbonyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

実施例63と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 8 3

2-ブトキシ-9-{(6-カルバモイル-3-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシ
シアデニン(2-Butoxy-9-{(6-carbamoyl-3-pyridyl)methyl}-8-hydroxyadenine)の

5 合成

実施例69と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 8 4

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルエチルベンジル)
アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylethylbenzyl)adenine)の合

10 成

実施例81と同様の方法で2-ブトキシ-9-(3-メトキシカルボニルエチルベンジ
ル)アデニン(2-Butoxy-9-(3-methoxycarbonylethylbenzyl)adenine)を得た。

以後実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 8 5

15 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシカルボニルエチルベンジル)
アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylethylbenzyl)adenine)の合
成

実施例84と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 8 6

20 2-ブトキシ-9-(4-エトキシカルボニルエチルベンジル)-8-ヒドロキシ
アデニン(2-Butoxy-9-(4-ethoxycarbonylethylbenzyl)-8-hydroxyadenine)の合
成

実施例61と同様の方法で標記化合物を得た。

25 実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例 8 7～8 9 の化合物を得た。

実施例 8 7

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{6-(4-メトキシカルボニル-1-ピペ
リジル)-3-ピリジルメチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{6-(4-
methoxycarbonyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl}adenine)

実施例 8 8

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{6-(3-メトキシカルボニル-1-ピペリジル)-3-ピリジルメチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{6-(3-methoxycarbonyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl}adenine)

5 実施例 8 9

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-メトキシカルボニルメトキシ-2-ナフチル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-methoxycarbonylmethoxy-2-naphthyl)methyl}adenine)

実施例 9 0

- 10 2-ブトキシ-9-(3,4-ジメトキシカルボニルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-(3,4-dimethoxycarbonylbenzyl)-8-hydroxyadenine) の合成

- 15 参考例28で得られた2-ブトキシ-9-(3,4-ジメトキシカルボニルベンジル)アデニン (2-Butoxy-9-(3,4-dimethoxycarbonylbenzyl)adenine) から実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 9 1

2-ブトキシ-9-(3,5-ジメトキシカルボニルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-(3,5-dimethoxycarbonylbenzyl)-8-hydroxyadenine) の合成

- 20 実施例90と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 9 2

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-メトキシカルボニルメチル-3-ピリジル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-methoxycarbonylmethyl-3-pyridyl)methyl}adenine) の合成

- 25 実施例81と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 9 3

2-ブトキシ-9-{(6-(γ-ブチロラクトニル)チオ-3-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン 2-Butoxy-9-{6-(γ-butyrolactonyl)thio-3-pyridyl)methyl}-8-hydroxyadenine

参考例31で得られた2-ブトキシ-9-{6-(γ -ブチロラクトニル)チオ-3-ピリジ
ル)メチル}アデニン(2-Butoxy-9-{6-(γ -butyrolactonyl)thio-3-
pyridyl)methyl}adenine)から実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 9 4

- 5 2-ブトキシ-9-{4-(γ -ブチロラクトニロキシ)ベンジル}-8-ヒドロキ
シアデニン(2-Butoxy-9-{4-(γ -butyrolactonyloxy)benzyl}-8-hydroxyadenine)
の合成

- 参考例32で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-{4-(γ -ブチロラクトニロキシ)ベ
ンジルアデニン(8-bromo-2-butoxy-9-{4-(γ -
10 butyrolactonyloxy)benzyl}adenine)から実施例1と同様の方法で標記化合物を得
た。

実施例 9 5

- 2-ブトキシ-9-{4-(1-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニルプロポキ
シ)ベンジル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{4-(1-hydroxy-3-
15 methoxycarbonylpropoxy)benzyl}-8-hydroxyadenine)の合成

実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 9 6

- 8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メ
トキシエトキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-
20 (2-methoxyethoxy)adenine)の合成

- 比較例27で得られた9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-メ
トキシエトキシ)アデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-
methoxyethoxy)adenine) 81 mg (0.22 mmol) をメタノール 3 mlに溶解し、濃
硫酸 0.11 g (1.10 mmol) を加え、20分加熱還流した。飽和重曹水で中和後、ク
25 ロロホルムで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をジエチルエ
ーテルで洗浄し、33 mgの白色固体として標記化合物を得た。収率39%。

実施例 9 7

2-ブチルアミノ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベン
ジル)アデニン(2-Butylamino-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)

adenine)の合成

実施例96と同様の方法で標記化合物を得た。

実施例 9 8

2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ア
5 デニン(2-Chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合
成

参考例39で得られた8-ブロモ-2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベン
ジル)アデニン(8-Bromo-2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)
adenine)1.78 g (4.34 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)とメタノー
10 ル(150 ml)の混合溶媒に懸濁させ、100℃で30分攪拌した。12N塩酸で中和後、溶
媒を留去した。残渣にメタノール 50 mlと濃硫酸 2.45 g (25.0 mmol)を加え、
1時間加熱還流した。飽和重曹水で中和、クロロホルムで抽出、有機層を無水硫
酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂
90.0g、溶出溶媒：CHCl₃/MeOH=100/0~50/1)で精製し、0.84 g (2.41 mmol)の
15 白色固体として標記化合物を得た。収率56%。

実施例 9 9

8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-9-(3-メトキシカルボ
ニルメチルベンジル)アデニン(8-Hydroxy-2-(2-hydroxyethylthio)-9-(3-
methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成
20 ナトリウム 67 mg (2.90 mmol)を2-メルカプトエタノール 2.5 mlに溶解させ、
実施例98で得られた2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベ
ンジル)アデニン(2-Chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)
adenine)100 mg (0.29 mmol)を加え、120℃で4時間攪拌した。12N塩酸で中和後、
溶媒を留去し、残渣にメタノール 3.0 mlと濃硫酸 0.14g (1.43 mmol)を加え、
25 30分加熱還流した。飽和重曹水で中和、クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸
マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣に水を加え、濾別、水で洗浄し、55 mg
(0.14 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率49%。

実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例 1 0 0 ~ 1 0 2 の化合物を得た。

実施例 100

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[4-(1-メトキシカルボニルエチル)ベンジル]アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[4-(1-methoxycarbonylethyl)benzyl]adenine)

5 実施例 101

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-(2-メトキシカルボニル-2-プロピル)ベンジル]アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[3-(2-methoxycarbonyl-2-propyl)benzyl]adenine)

実施例 102

10 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシカルボニルフェネチル)アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylphenethyl)adenine)

実施例 40 と同様の方法で、以下の実施例 103～106 の化合物を得た。

実施例 103

15 9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシカルボニルベンジル)チオ]アデニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(3-methoxycarbonylbenzyl)thio]adenine)

実施例 104

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシカルボニルベンジル)チオ]アデニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(4-methoxycarbonylbenzyl)thio]adenine)

20 実施例 105

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)チオ]アデニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)thio]adenine)

実施例 106

25 9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシカルボニルメチルベンジル)チオ]アデニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(4-methoxycarbonylmethylbenzyl)thio]adenine)

実施例 29 と同様の方法で、以下の実施例 107～109 の化合物を得た。

実施例 107

9-ベンジル-2-ブトキシカルボニルメチル-8-ヒドロキシアデニン (9-Benzyl-2-butoxycarbonylmethyl-8-hydroxyadenine)

実施例 108

- 5 9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(イソプロポキシカルボニルメチル)アデニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-(isopropoxycarbonylmethyl)adenine)

実施例 109

9-ベンジル-2-(2-フルオロエトキシカルボニル)メチル-8-ヒドロキシアデニン (9-Benzyl-2-(2-fluoroethoxycarbonyl)methyl-8-hydroxyadenine)

10 実施例 110

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(モルホリノカルボニルメチル)アデニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-(morpholinocarbonylmethyl)adenine) の合成

- 比較例8で得られた9-ベンジル-2-カルボキシメチル-8-ヒドロキシアデニン (9-Benzyl-2-carboxymethyl-8-hydroxyadenine) 15 mg (0.050 mmol)、HOBt (N-Hydroxybenzotriazole) 12 mg (0.075 mmol)、morpholine 7 mg (0.075 mmol)、EDC · HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) 15 mg (0.075 mmol) をジクロロメタン 10 ml に加え室温で5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g、溶出溶媒 :
20 CHCl₃/MeOH=100/3~20/1) で精製し、8 mg の白色固体として標記化合物を得た。
収率43%。

実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例111~115の化合物を得た。

実施例 111

- 25 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[(2-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[(2-methoxycarbonylmethyl)benzyl]adenine)
(108 mg (0.28 mmol))

実施例 112

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[(4-フルオロ-3-メトキシカルボニル) ベンジル] アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[(4-fluoro-3-methoxycarbonyl)benzyl]adenine)

(170 mg (0.44 mmol))

5 実施例 1 1 3

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[(4-メトキシ-3-メトキシカルボニル) ベンジル] アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[(4-methoxy-3-methoxycarbonyl) benzyl]adenine)

(369 mg (0.92 mmol))

10 実施例 1 1 4

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[4-(2-メトキシカルボニル-2-メチルエチル) ベンジル] アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[4-(2-methoxycarbonyl-2-methylethyl) benzyl]adenine)

(305 mg (0.74 mmol))

15 実施例 1 1 5

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-((2R, S) -メトキシカルボニルエチル) ベンジル] アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[3-((2R, S)-methoxycarbonylethyl) benzyl]adenine)

(287 mg (0.72 mmol))

20 実施例 1 1 6

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[メトキシ(オキシ) アセチル] ベンジル} アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[methoxy(oxo)acetyl]benzyl}adenine)

比較例43で得られた 2-Butoxy-8-hydroxy-9-[3-(oxocarboxymethyl)benzyl]

25 adenine 0.13 g (0.34 mmol) のメタノール 3.5 ml 溶液に、0 °C で濃硫酸 0.2 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水で中和後、水を加え、析出した固体を濾取した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 5.0 g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=10/1) で精製し、水で洗浄することにより、0.086 g (0.22 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率 64%。

実施例 1 1 7

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9- { 3- [(1-ヒドロキシ-2-メトキシ) アセチル] ベンジル} アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9- {3-[(1-hydroxy-2-methoxy)acetyl] benzyl}adenine) の合成

- 5 実施例116と同様の方法で、標記化合物を得た。収率82%。

実施例 1 と同様の方法で、以下の実施例118～119の化合物を得た。

実施例 1 1 8

- 10 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-8- { (2-メトキシカルボニル-4-ピリジ
ル) メチル} アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9- {(2-methoxycarbonyl-4-
pyridyl)methyl} adenine)

実施例 1 1 9

- 15 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9- { (5-メトキシカルボニル-2-チエニ
ル) メチル} アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9- {(5-methoxycarbonyl-2-
thienyl)methyl} adenine)

実施例81と同様の方法で、以下の実施例120～121の化合物を得た。

実施例 1 2 0

- 20 9- { 3, 5-ビス (メトキシカルボニルメチル) ベンジル} -2-ブトキシ-
8-ヒドロキシアデニン 9-{3,5-Bis(methoxycarbonylmethyl)benzyl}-2-
butoxy- 8-hydroxyadenine)

実施例 1 2 1

- 25 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9- { (5-メトキシカルボニルメチル-3-
ピリジル) メチル} アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9- {(5-
methoxycarbonylmethyl-3-pyridyl)methyl} adenine)

実施例 1 2 2

マウス脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用 (in vitro)

C3H/HeJ系マウス(雄性; 8-10週齢)から脾臓を摘出し、5%FBSを含むMEM培地を
用いて 2×10^6 cells/mlの脾細胞懸濁液を調製し、24穴マイクロプレートの各ウ
エルに0.5 mlずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物(0.2% DMSOを

含む)を各ウェルに0.5 mlずつ添加し、5% CO₂インキュベーター内で37℃、24時間培養した後、培養液を0.2マイクロメートルのフィルターで無菌ろ過して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価はJ. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7に記載のバイオアッセイにより定量した。すなわち1 x 10⁴ cells/50 μlのマウス繊維芽細胞 L929を96穴の培養プレートで24時間培養後、50 μlの希釈培養上清を添加し、更に24時間培養した。続いて水泡性口内炎ウイルスを 100 μl ずつ添加し、ウイルス感染後44時間での細胞変性効果をクリスタルバイオレット染色により確認した。定量は、色素を2%デオキシコール酸ナトリウム水溶液で溶解し、595nmの吸収を測定することで行った。表1に各化合物のインターフェロン誘導活性(最小有効濃度)を示す。

表 1

化合物	最小有効濃度(μ M)	化合物	最小有効濃度(μ M)
実施例1	<0.001	実施例48	0.3
実施例6	<0.001	実施例50	0.1
実施例7	<0.001	実施例51	0.1
実施例15	0.003	実施例53	0.1
実施例16	0.003	実施例54	0.1
実施例19	<0.001	実施例58	0.1
実施例20	0.003	実施例59	0.1
実施例21	0.003	比較例1	0.003
実施例24	<0.001	比較例3	0.1
実施例25	0.003	比較例5	0.1
実施例29	0.01	比較例6	0.03
実施例30	0.01	比較例8	10
実施例32	0.01	比較例10	1
実施例33	0.1	比較例11	0.1
実施例34	0.1	比較例12	10
実施例38	0.01	比較例13	10
実施例40	0.01		

実施例 1 2 3

ラット脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用(in vitro)

SDラット(雄性; 8-10週齢)から脾臓を摘出し、無血性MEM培地を用いて1×10⁷ cells/mlの脾細胞懸濁液を調製し、24穴マイクロプレートの各ウェルに0.5 mlずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物(0.2% DMSOを含む)を各ウェ

ルに0.5 mlずつ添加し、5% CO₂インキュベーター内で37°C、24時間培養した後、培養液を0.2マイクロメートルのフィルターで無菌ろ過して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価はJ. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7に記載のバイオアッセイにより定量した。すなわち 1×10^4 cells/ 50μ lのマウス繊維芽細胞 L929を96穴の培養プレートで24時間培養後、 50μ lの希釈培養上清を添加し、更に24時間培養した。続いて水泡性口内炎ウイルスを 100μ l ずつ添加し、ウイルス感染後44時間での細胞変性効果をニュートラルレッド染色により確認した。定量は、色素を50%エタノール/PBS水溶液で抽出し、540nmの吸収を測定することで行った。表2に各化合物のインターフェロン誘導活性(最小有効濃度)を示す。

表 2

化合物	最小有効濃度 (nM)	化合物	最小有効濃度 (nM)
実施例1	0.3	実施例75	3
実施例2	1	実施例76	0.1
実施例15	1	実施例77	0.3
実施例17	1	実施例78	0.03
実施例19	0.3	実施例79	0.3
実施例20	0.1	実施例80	1
実施例21	1	実施例81	1
実施例23	100	実施例82	100
実施例24	0.3	実施例83	0.3
実施例29	10	実施例84	10
実施例30	10	実施例87	1
実施例40	10	実施例90	0.3
実施例54	10	実施例93	3
実施例61	3	実施例95	1
実施例62	30	実施例96	3
実施例63	100	実施例100	0.3
実施例64	3	実施例103	10
実施例65	30	実施例104	100
実施例66	1	実施例105	300
実施例67	1	実施例106	100
実施例68	0.3	実施例107	100
実施例70	1	実施例108	30
実施例71	0.3	実施例109	30
実施例73	0.3	実施例110	100
実施例74	1		
比較例1	10	比較例19	30
比較例3	10	比較例20	30
比較例5	10	比較例21	3
比較例6	10	比較例23	100
比較例8	3000	比較例26	3
比較例12	300	比較例27	300
比較例13	300	比較例31	30
比較例15	1000	比較例34	300
比較例16	1000	比較例35	1000
比較例17	300	比較例36	3000
比較例18	3000	比較例37	1000

実施例 1 2 4

血清を用いた代謝安定性試験

SD系ラット(雄性; 8-10週齢)の新鮮血から血漿を調製し、終濃度 $10\mu\text{M}$ の被験化合物を添加した(1% DMSOを含む)。そして、 37°C で15分間、血漿エステラーゼによる代謝反応を行った後、被験化合物を酢酸エチルで抽出し、逆相HPLCで定量した。被験化合物の代謝安定性は、代謝反応前の濃度を100%とした場合の残存率(%)で示した。結果を表3に示した。

表3

化合物	残存率(%)	化合物	残存率(%)
実施例1	32	実施例38	2
実施例2	5	実施例40	0
実施例3	20	実施例41	0
実施例4	23	実施例42	0
実施例5	18	実施例43	0
実施例6	14	実施例44	0
実施例7	1	実施例45	0
実施例8	16	実施例46	0
実施例9	1	実施例47	0
実施例11	13	実施例48	0
実施例12	29	実施例49	0
実施例13	10	実施例53	0
実施例15	0	実施例54	0
実施例16	0	実施例55	0
実施例17	0	実施例56	0
実施例18	0	実施例58	0
実施例19	1	実施例59	0
実施例20	0	実施例61	0*
実施例21	0*	実施例62	0*
実施例22	0	実施例64	0*
実施例24	7	実施例65	0*
実施例25	16	実施例68	0*
実施例27	0	実施例70	0*
実施例29	0	実施例71	0*
実施例30	0	実施例73	4*
実施例31	0	実施例74	0*
実施例32	0	実施例75	0*
実施例34	11	実施例80	0*
実施例37	0	実施例103	6*

*被験化合物の濃度 $1\mu\text{M}$

実施例 1 2 5

ラット肝 S 9 を用いた代謝安定性試験

ラット肝S9を用いた反応は96ウェルプレート上でTecan社製スクリーニングロボットを用いて行った。S 9 溶液はラット肝S9 10mlに 250mM Kpi (ph 7.4) 20ml
5 と脱イオン水 20mlを加えて調整し、Cofactor液をNADPH 220mgを脱イオン水 40.5mlに溶解(Final 6mM)して調整し、IS(Internal Standard)溶液はアセトニトリル30mlに IS溶液(1mMDMSO溶液)300 μ lを添加(100倍希釈)し調整した。被験化合物(1 μ M DMSO溶液)を37°Cのインキュベーター中で溶解し、各35 μ Lずつを
96wellプレートに分注(24サンプル/プレート)した後、プレート類(サンプルプレート、
10 希釈用96wellプレート、反应用及び回収用の各Deep wellプレート、固相抽出プレート)と試薬類(S 9 溶液、Cofactor液、IS(Internal Standard)溶液、Stop solution、溶出用アセトニトリル)をロボットブース内の決められた位置に
セットし、反応をスタートした(被験化合物の濃度 1 μ M)。振とうしながら37°C
でインキュベート後、固相抽出(同時に分析用の内部標準を添加する)し、回収さ
15 れた200 μ L/wellのサンプルに対し、各well 50 μ Lのアセトニトリルを添加し、FALCON Deep wellプレート2枚に100 μ L/wellずつ分注後、LC/MS分析を行い、被検物質及び内部標準のクロマトグラムを描き、ピーク面積を求めた後、内部標準法で安定性(反応後の残存率)を算出した。結果を表4に示した。

表 4

化合物	残存率(%)	化合物	残存率(%)
実施例1	7	実施例57	3
実施例2	11	実施例59	7
実施例3	19	実施例61	0
実施例4	25	実施例62	0
実施例8	1	実施例63	0
実施例14	22	実施例64	2
実施例15	11	実施例66	0
実施例16	0	実施例67	0
実施例17	28	実施例68	13
実施例19	0	実施例70	16
実施例20	0	実施例71	0
実施例21	26	実施例72	4
実施例22	31	実施例73	0
実施例30	4	実施例74	7
実施例31	3	実施例79	17
実施例33	2*	実施例80	0
実施例34	1*	実施例81	2
実施例41	2*	実施例82	2
実施例42	3	実施例84	1
実施例43	2	実施例86	18
実施例44	0	実施例90	3
実施例45	8*	実施例94	2
実施例46	0	実施例95	4
実施例47	0	実施例96	0
実施例48	0	実施例100	1
実施例49	0	実施例103	7
実施例50	7	実施例105	1
実施例51	0	実施例106	3
実施例52	24	実施例107	3
実施例53	2	実施例108	3
実施例55	4*	実施例109	0
実施例56	1		

*被験化合物の濃度10 μ M

実施例 1 2 6

- 5 マウス喘息モデルにおける気管支肺胞洗浄液(BALF)中白血球数、サイトカイン量測定

C57BL/6マウスに加熱変性卵白アルブミン(40mg)皮下投与により感作し、初回

感作14日後に100 μ g 卵白アルブミン点鼻プーストした。初回感作21日後に生理食塩水に懸濁した被験物質(10mg/kg)を1ml/kg点鼻投与(体重10 gあたり10 μ l)し、2時間後に100 μ g 卵白アルブミン点鼻チャレンジした。18時間後に気管支肺胞洗浄液(BALF)採取し、BALF中総白血球数測定とサイトスピン標本の白血球分別測定(%)を行った。また、ELISA法にてBALF上清中 IL-4, IL-5を測定した。

5 白血球数(% inhibition)を表5に、IL-4、IL-5産生阻害活性(% inhibition of control)を表6にそれぞれ示した。

表 5

化合物	総白血球	好酸球	好中球
実施例15	84	101	-92
プロピオン酸ベクロメタゾン	92	89	90

10 表 6

化合物	IL-4	IL-5
実施例15	80	75
プロピオン酸ベクロメタゾン	97	100

実施例 1 2 7

ヘルペスウイルス (HSV) 膣感染マウスモデルにおけるアンテドラッグの抗HSV活性

15 6 週齢のBALB/c系雌性マウス (日本エスエルシー) の背部皮下に、マウス当たり3 mgのDepo-Provera (登録商標) を投与し、6日間飼育した。これにより、雌性マウスの性周期を同調させ、マウス間のヘルペスウイルスに対する感受性を均一にした。ベビー綿棒を用いてマウス膣粘液を除去し、実施例 2 0 の化合物を0.5% 含有する軟膏20 mg、あるいは5% 含有する軟膏10 mgを膣内に塗布した (それぞれ、マウス当たり0.1 mgおよび0.5 mgの実施例 2 0 の化合物を投与することに相当)。対照群には、化合物を含まないプラセボ軟膏を同様に塗布した。軟膏としては、80% ワセリンおよび20% 流動パラフィンからなる基剤を用いた。翌日、

20 ベビー綿棒を用いて膣粘液を除去し、その後 2×10^4 pfuの2型ヘルペスウイルス (HSV-2) 10 μ l/mouseを膣内にピペットマンを用いて注入した。感染後、マウス

25 の生死を観察した。

第1図にウイルス感染9日後のマウス生存率を示した。0.5% および5% の実施例20の化合物含有軟膏塗布群はコントロール群と比べて明らかに生存率が高く、用量依存性が認められた。また5% 軟膏群では、コントロール群の生存率が0%であるのに対し、100%と明確な抗ウイルス効果が認められた。

5 実施例128

製剤の処方例

エアゾル剤1g中、

実施例15の化合物：0.641mg (0.06%)

エタノール : 26.816mg (2.68%)

10 1,1,1,2-テトラフルオロエタン : 972.543mg (97.25%)

上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

実施例129

製剤の処方例

エアゾル剤1g中、

15 実施例22の化合物：0.641mg (0.06%)

エタノール : 26.816mg (2.68%)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン：972.543mg (97.25%)

上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

実施例130

20 製剤の処方例

エアゾル剤1g中、

実施例41の化合物：0.641mg (0.06%)

エタノール : 26.816mg (2.68%)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン：972.543mg (97.25%)

25 上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

実施例131

製剤の処方例

エアゾル剤1g中、

実施例19の化合物：0.641mg (0.06%)

エタノール : 26.816m g (2.68%)

1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン : 972.543m g (97.25%)

上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

実施例 1 3 2

5 製剤の処方例

エアゾル剤 1 g 中、

実施例 6 7 の化合物 : 0.641m g (0.06%)

エタノール : 26.816m g (2.68%)

1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン : 972.543m g (97.25%)

10 上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

比較例 1

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxybenzyl)adenine)の合成

15 実施例1で得られた2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine 0.10 g (0.27 mmol)を5%水酸化ナトリウム水溶液10 mlに加えて室温で2時間攪拌した。濃塩酸で中和後析出固体を濾別、メタノールで洗浄し、0.06 g (0.17 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率61%。

比較例 1 と同様の方法で、比較例 3 ～ 8 の化合物を得た。

比較例 3

20 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-カルボキシフルフリル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(5-carboxyfurfuryl)adenine)

比較例 5

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン
2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl)adenine)

25 比較例 6

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-カルボキシメチルベンジル)アデニン
(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-carboxymethylbenzyl)adenine)

比較例 8

9-ベンジル-2-カルボキシメチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-

carboxymethyl-8-hydroxyadenine)

比較例 9

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アデニン
(9-benzyl-8-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)adenine) の合成

- 5 参考例8で得られた9-benzyl-8-bromo-2-(2-hydroxyethylamino)adenine 600 mg (1.7 mmol)を6N 塩酸 3 ml中、100℃で8時間攪拌した。反応物を氷冷下40%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出固体を濾取、水洗し、190 mg (0.63 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 38%。

比較例 10

- 10 8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

比較例9と同様の方法で標記化合物を得た。

比較例 11

- 15 8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

- 20 参考例13で得られた2-hydroxyethoxy-8-methoxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 640 mg (1.9 mmol)を濃塩酸 5 ml中、室温で6時間攪拌した。反応物を氷冷下24%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出固体を濾取、水洗し、440 mg (1.4 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率73%。

比較例 12

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(カルボキシメチル)チオアデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(carboxymethyl)thioadenine)の合成

- 25 500 mgの水酸化ナトリウムのメタノール溶液 5 mlに64 mg (0.19mmol)の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル)チオプリンを加え、2時間加熱還流した。2N塩酸で中和した後、濾取、水洗し、32mgの白色粉末固体として標記化合物を得た。収率52%

比較例 13

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-カルボキシエチル)チオアデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-(2-carboxylethyl)thioadenine)の合成

実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

比較例 1 4

5 2-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-8-ヒドロキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(2-(2,3-dihydroxypropylamino)-8-hydroxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)の合成

比較例10と同様の方法で標記化合物を得た。

比較例 1 5

10 9-ベンジル-2-(2-カルボキシエチル)-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2-carboxylethyl)-8-hydroxyadenine)の合成

マロン酸メチルエステル(Dimethyl malonate) 493 mg (3.73 mmol)をDMF 8 mlに加えた後に氷浴下水素化ナトリウム75 mg (3.13 mmol)を加えた。その後室温で30分攪拌した後に、9-ベンジル-2-クロロメチル-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-chloromethyl-8-hydroxyadenine) 0.10 g (0.37 mmol)を加え、さらに室温で21時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣を水にあげ濃塩酸で中和後析出固体を濾別、得られた固体を水で洗浄後加熱真空乾燥することで92 mg (0.24 mmol)の白色固体として9-ベンジル-2-(2,2-ジメトキシカルボニルエチル)-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2,2-dimethoxycarbonylethyl)-8-hydroxyadenine)を得た。得られた9-ベンジル-2-(2,2-ジメトキシカルボニルエチル)-8-ヒドロキシアデニン(9-Benzyl-2-(2,2-dimethoxycarbonylethyl)-8-hydroxyadenine) 79 mg (0.20 mmol)を濃塩酸 2 ml、1,4-ジオキサン 6 mlの混合溶媒に加え、還流下6時間加熱攪拌した。氷浴下飽和重曹水で中和後、析出固体を濾別、水で洗浄後加熱真空乾燥することで55 mg (0.18 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

25 比較例 1 6

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-カルボキシメトキシアデニン(9-Benzyl-8-hydroxy-2-carboxylmethoxyadenine)の合成

比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

比較例 1 7

2-(2-カルボキシエチル)-8-ヒドロキシ-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン塩酸塩(2-(2-Carboxylethyl)-8-hydroxy-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine)hydrochloride saltの合成

実施較例66で得られた8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-{(6-メチル-3-ピリジル)メチル}アデニン(8-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-{(6-methyl-3-pyridyl)methyl}adenine) 9 mg (0.026 mmol)を濃塩酸 1 mlに加え、100℃で1時間攪拌した。溶媒を留去後メタノールに溶解させジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取、加熱真空乾燥することで 7 mg (0.019 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

10

比較例 1 と同様の方法で、比較例 18～26の化合物を得た。

比較例 18

2-(2-カルボキシエチル)-9-(4-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン(2-(2-Carboxylethyl)-9-(4-carboxymethylbenzyl)-8-hydroxyadenine)

15

比較例 19

2-ブトキシ-9-(5-カルボキシメチルフフリル)-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(5-carboxymethylfurfuryl)-8-hydroxyadenine)

比較例 20

2-ブトキシ-9-(3-カルボキシエチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(3-carboxylethylbenzyl)-8-hydroxyadenine)

20

比較例 21

2-ブトキシ-9-{6-(4-カルボキシ-1-ピペリジル)-3-ピリジルメチル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{6-(4-carboxyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl}-8-hydroxyadenine)

25

比較例 22

2-ブトキシ-9-{6-(3-カルボキシ-1-ピペリジル)-3-ピリジルメチル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{6-(3-carboxyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl}-8-hydroxyadenine)

比較例 2 3

2-ブトキシ-9-(3,4-ジカルボキシベンジル)-8-ヒドロキシアデニン
(2-Butoxy-9-(3,4-dicarboxylbenzyl)-8-hydroxyadenine)

比較例 2 4

- 5 2-ブトキシ-9-(3,5-ジカルボキシベンジル)-8-ヒドロキシアデニン
(2-Butoxy-9-(3,5-dicarboxylbenzyl)-8-hydroxyadenine)

比較例 2 5

- 10 2-ブトキシ-9-((6-カルボキシメチル-3-ピリジル)メチル)-8-ヒドロキシアデニン
(2-Butoxy-9-((6-carboxymethyl-3-pyridyl)methyl)-8-hydroxyadenine)

比較例 2 6

- 15 2-ブトキシ-9-((6-(1-ヒドロキシ-3-カルボキシプロピル)チオ-3-ピリジル)メチル)-8-ヒドロキシアデニン
(2-Butoxy-9-((6-(1-hydroxy-3-carboxypropyl)thio-3-pyridyl)methyl)-8-hydroxyadenine)

比較例 2 7

- 15 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン
(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine)の合成

- 20 参考例35で得られた 8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン
(8-Bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-methoxyethoxy)adenine) 0.22 g (0.50 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液
(15 ml)とメタノール(15 ml)の混合溶媒に懸濁させた後、100 °Cで2.5時間攪拌した。
溶媒を留去後、12N塩酸10 mlを反応物に加え、室温で3.5時間攪拌した。
25 反応混合物に飽和重曹水を加え中和し、固体を析出させ、析出固体を水、メタノールで順次洗浄して0.14 g (0.37 mmol)の淡赤色固体として標記化合物を得た。
収率73%。

比較例 2 8

2-ブチルアミノ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン
(2-Butylamino-9-(3-carboxymethylbenzyl)-8-hydroxyadenine)の合成

比較例27と同様の方法で標記化合物を得た。

比較例 29

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロ-8-ヒドロキシアデニン
(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-chloro-8-hydroxyadenine) の合成

- 5 実施例98で得られた2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチル
ベンジル)アデニン(2-Chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)
adenine) 50 mg (0.14 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)とメタノール(5
ml)の混合溶媒に溶解させた後、100 °Cで5分攪拌した。12N塩酸で中和した後、
溶媒を留去した。残渣に水を加え析出固体を濾別、水で洗浄し、24 mg (0.072
10 mmol)の薄赤色固体として標記化合物を得た。収率50%。

比較例 30

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ
エチルチオ)アデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-
hydroxyethylthio) adenine) の合成

- 15 比較例29と同様の方法で標記化合物を得た。

比較例1と同様の方法で、比較例31～37の化合物を得た。

比較例 31

- 2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[4-(1-カルボキシエチル)ベンジル]ア
20 デニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-[4-(1-carboxyethyl)benzyl]adenine)

比較例 32

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-(2-カルボキシ-2-プロピル)ベ
ンジル]アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-[3-(2-carboxy-2-
propyl)benzyl]adenine)

- 25 比較例 33

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-カルボキシフェネチル)アデニン(2-
Butoxy-8-hydroxy-9-(4-carboxyphenethyl)adenine)

比較例 34

9-ベンジルー8-ヒドロキシ-2-[(3-カルボキシベンジル)チオ]アデニン

(9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(3-carboxybenzyl)thio]adenine)

比較例 3 5

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(4-カルボキシベンジル)チオ]アデニン

(9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(4-carboxybenzyl)thio]adenine)

5 比較例 3 6

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(3-カルボキシメチルベンジル)チオ]ア

デニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(3-carboxymethylbenzyl)thio]adenine)

比較例 3 7

9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(4-カルボキシメチルベンジル)チオ]ア

10 デニン (9-Benzyl-8-hydroxy-2-[(4-carboxymethylbenzyl)thio]adenine)

以下に参考例・実施例・比較例の化合物の構造式および物性値を示す。

表 7

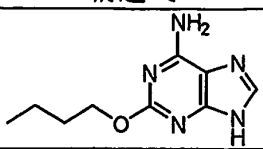
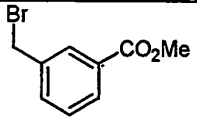
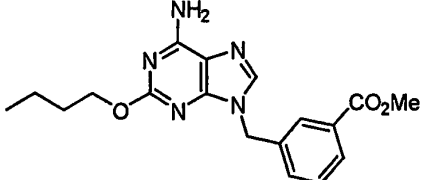
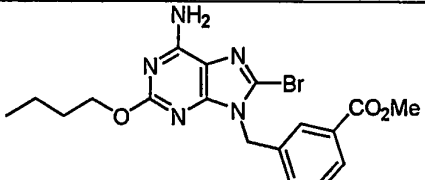
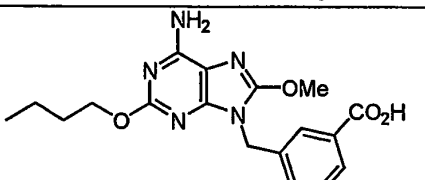
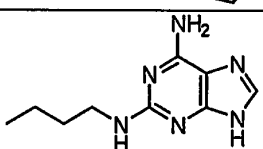
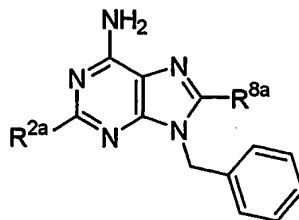
参考例	構造式	得量
1		3.72 g
2		1.90 g
3		0.50 g
4		0.45 g
5		0.13 g
6		2.08 g

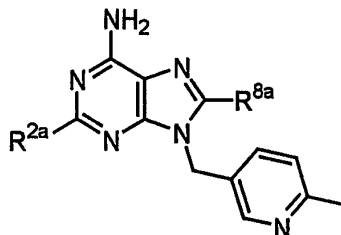
表 8



参考例	-R ^{2a}	-R ^{8a}	¹ H-NMR
7	-NH(CH ₂) ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 7.76 (1H, s), 7.27 (5H, m), 6.66 (2H, brs), 6.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.13 (2H, s), 4.62 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.46 (2H, q, J = 5.0 Hz), 2.46 (2H, q, J = 5.0 Hz).

参考例	-R ^{2a}	-R ^{8a}	¹ H-NMR
8	-NH(CH ₂) ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 7.28 (5H, m), 6.92 (2H, brs), 6.30 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.17 (2H, s), 3.49 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.31 (2H, q, J = 6.0 Hz).
15	-SH	-H	(DMSO-d ₆) δ 12.10 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.74 (2H, brs), 4.85 (2H, s).

表 9



参考例	-R ^{2a}	-R ^{8a}	¹ H-NMR
9	-NH(CH ₂) ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 8.48 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.71 (2H, brs), 6.13 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.12 (2H, s), 4.67 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.50 (2H, q, J = 5.6 Hz), 3.30 (2H, q, J = 5.6 Hz), 2.42 (3H, s).
10	-NH(CH ₂) ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 8.44 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.92 (2H, brs), 6.32 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.16 (2H, s), 3.50 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.32 (2H, q, J = 5.6 Hz), 2.43 (3H, s).
11	-O(CH ₂) ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 8.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.06 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.23 (2H, brs), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.24 (2H, s), 4.82 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.22 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.2 Hz), 2.40 (3H, s).
12	-O(CH ₂) ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 12.02 (1H, brs), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 7.47 (2H, brs), 7.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.28 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.48 (3H, s).

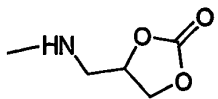
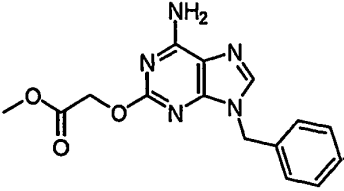
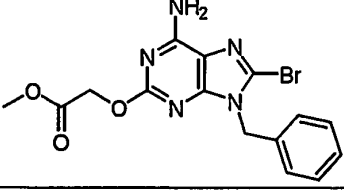
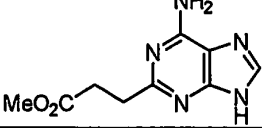
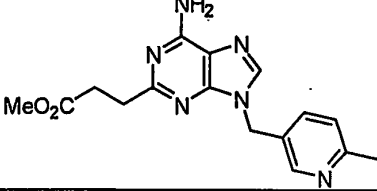
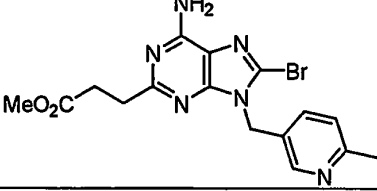
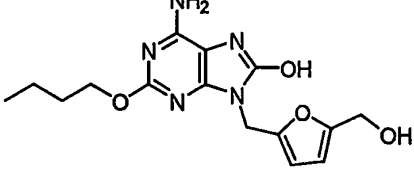
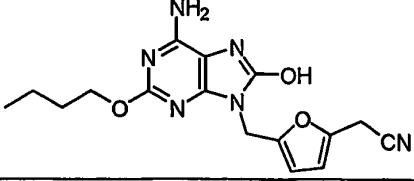
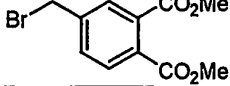
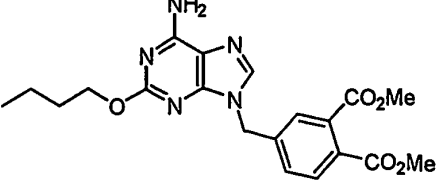
参考例	-R ^{2a}	-R ^{8a}	¹ H-NMR
13	-O(CH ₂) ₂ OH	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.87 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 4.80 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.19 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.05 (3H, s), 3.67 (2H, q, J = 5.6 Hz), 2.41 (3H, s).
14	-O(CH ₂) ₂ OCONMe ₂	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.20 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 4.54 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.11 (3H, s), 2.90 (6H, d, J = 8.0 Hz), 2.52 (3H, s).
16	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-H	(DMSO-d ₆) δ 8.49 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.76 (2H, brs), 6.08 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.16 (2H, s), 4.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.60 (1H, m), 3.40 (3H, m), 3.20 (1H, m), 2.42 (3H, s).
17	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-Br	(DMSO-d ₆) δ 8.45 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.02 (2H, brs), 6.27 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.16 (2H, s), 4.83 (1H, brs), 4.60 (1H, brs), 3.63 (1H, m), 3.40 (3H, m), 3.20 (1H, m), 2.42 (3H, s).
18	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.44 (2H, brs), 5.94 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.95 (2H, s), 4.90 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.60 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.00 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.39 (3H, m), 3.19 (1H, m), 2.42 (3H, s).
19		-OMe	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.39 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.52 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.97 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.37 (1H, m), 4.01 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.42 (3H, s).

表 10

参考例	構造式	得量
20		0.12 g
21		0.10 g
22		0.23 g
23		358 mg
24		31 mg
25		50 mg
26		31 mg
27		2.05 g
28		775 mg

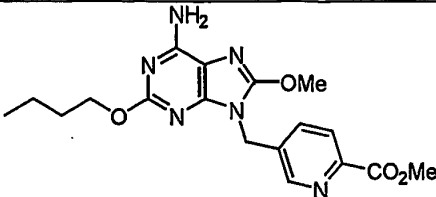
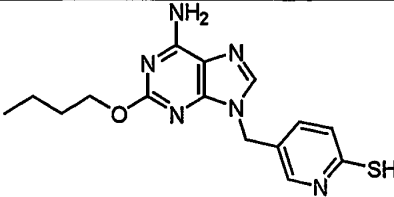
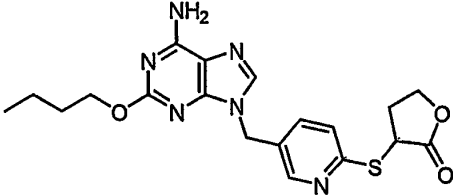
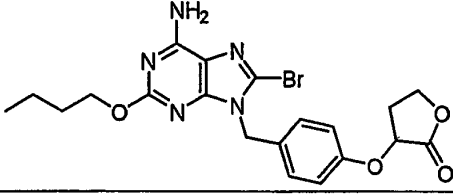
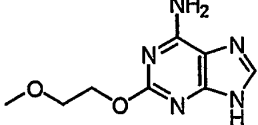
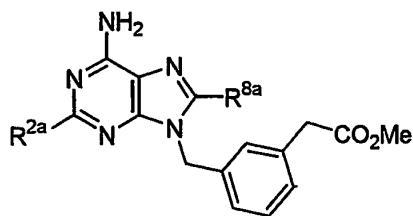
参考例	構造式	得量
29		78 mg
30		0.98 g
31		0.31 g
32		0.19 g
33		3.06 g

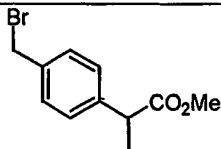
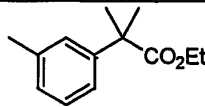
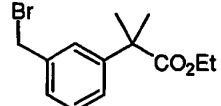
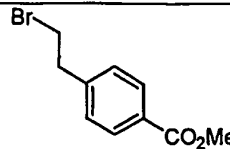
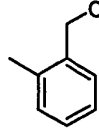
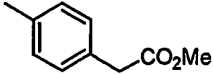
表 1 1



参考例	-R ^{2a}	-R ^{8a}	¹ H-NMR
34	-O(CH ₂) ₂ OMe	-H	(DMSO-d ₆) δ 8.04 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.24-7.17 (5H, m), 5.24 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.65 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.28 (3H, s).
35	-O(CH ₂) ₂ OMe	-Br	(CDCl ₃) δ 7.29-7.20 (4H, m), 6.44 (2H, brs), 5.28 (2H, s), 4.49 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.75 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.43 (3H, s).

参考例	-R ^{2a}	-R ^{8a}	¹ H-NMR
36	-NH-Butyl	-H	(DMSO-d ₆) δ 7.44 (1H, s), 7.31-7.18 (4H, m), 5.66 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 4.97 (1H, brs), 3.66 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.40 (2H, dt, J = 6.0 Hz, 7.2 Hz), 1.56 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 7.2 Hz), 1.39 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.2 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz).
37	-NH-Butyl	-Br	(CDCl ₃) δ 7.29-7.19 (4H, m), 5.75 (2H, brs), 5.20 (2H, s), 5.07 (1H, brs), 3.67 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.39 (2H, dt, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 1.56 (2H, tt, J = 6.8 Hz, 7.6 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.2 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz).
38	-Cl	-H	(DMSO-d ₆) δ 8.24 (1H, s), 7.80 (2H, brs), 7.31 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.14 (1H, d, 7.6 Hz), 5.32 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.59 (3H, s).
39	-Cl	-Br	(CDCl ₃) δ 7.32 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 7.6 Hz), 7.26-7.19 (3H, m), 5.72 (2H, brs), 5.34 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.61 (2H, s).

表 1 2

参考例	構造式	得量
40		4.71 g
41		4.92 g
42		4.62 g
43		4.79 g
44		4.36 g
45		4.42 g

参考例	構造式	得量
46		3.07 g
47		3.43 g
48		2.26 g
49		2.97 g
50		2.90 g
51		2.80 g
52		2.84 g
53		2.48 g
54		2.16 g
55		3.75 g

表 1 3

参考例	構造式	¹ H-NMRデータ (ppm)
56		(CDCl ₃) δ 7.64 (1H, s), 7.60-7.51 (1H, m), 7.42-7.34 (2H, m), 4.50 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.27 (6H, s).

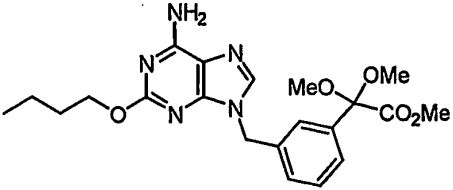
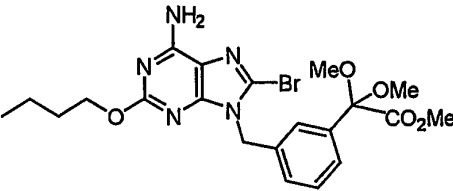
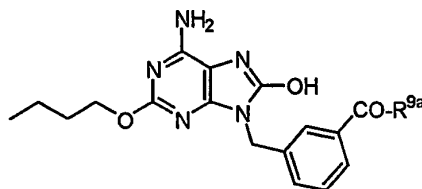
参考例	構造式	$^1\text{H-NMR}$ データ (ppm)
57		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.7 Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.41 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 4.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.25 (6H, s), 1.78 (2H, tt, $J = 6.6$ Hz, 5.8 Hz), 1.52 (2H, tq, $J = 5.8$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).
58		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.70 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.95 (2H, brs), 5.31 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.25 (6H, s), 1.77 (2H, tt, $J = 6.6$ Hz, 5.8 Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 5.8$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

表 1 4



実施例	$-\text{R}^{9a}$	$^1\text{H-NMR}$ データ
1	$-\text{OMe}$	$(\text{DMSO}-d_6)$ δ 10.02 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.84 (3H, s), 1.63 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 1.36 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

実施例	-R ^{9a}	¹ H-NMRデータ
2	-OEt	(DMSO-d ₆) δ 10.16 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.63 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.36 (5H, m), 0.59 (3H, t, J = 7.3 Hz).
3	-OiPr	(DMSO-d ₆) δ 10.03 (1H, brs), 7.92 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.48 (2H, brs), 5.11 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.92 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.60 (2H, s, J = 6.2 Hz), 1.34 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.30 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).
4	-OCH ₂ CF ₃	(DMSO-d ₆) δ 10.03 (1H, brs), 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.97 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.61 (2H, s, J = 7.6 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).
5	-O(CH ₂) ₂ OBzl	(DMSO-d ₆) δ 10.32 (1H, brs), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.42 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.74 (2H, t, J = 4.6 Hz), 1.60 (2H, s, J = 7.6 Hz), 1.34 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.6 Hz).
6	-O(CH ₂) ₂ OH	(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 7.96 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.48 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.89 (1H, m), 4.27 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.67 (2H, q, J = 5.4 Hz), 1.62 (2H, s, J = 7.6 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz).
7	-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	(DMSO-d ₆) δ 10.01 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.58 (2H, m), 2.18 (6H, s), 1.62 (2H, s, J = 7.6 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz).

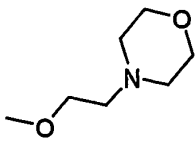
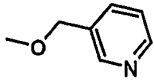
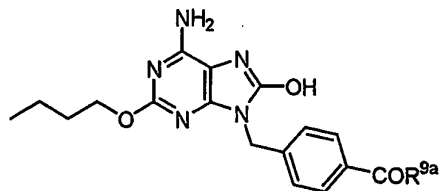
実施例	-R ^{9a}	¹ H-NMRデータ
8		(DMSO-d ₆) δ 10.10 (1H, brs), 7.89 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.51 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.65 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.43 (4H, t, J = 4.6 Hz), 1.62 (2H, s, J = 7.6 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz).
9		(DMSO-d ₆) δ 10.16 (1H, brs), 8.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 4.6, 1.6 Hz), 7.96 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.50 (3H, m), 6.52 (2H, s), 5.38 (2H, s), 4.93 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.57 (2H, s, J = 6.5 Hz), 1.34 (2H, s, J = 7.0 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).
10	-SMe	(DMSO-d ₆) δ 10.21 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.54 (2H, brs), 4.94 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.43 (3H, s), 1.63 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

表 1 5



実施例	-R ^{9a}	¹ H-NMRデータ
11	-OMe	(DMSO-d ₆) δ 10.21 (1H, brs), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 11.1 Hz), 6.54 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.83 (3H, s), 1.62 (2H, s, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
12	-OiPr	(DMSO-d ₆) δ 10.02 (1H, brs), 7.90 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.48 (2H, brs), 5.11 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.93 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.59 (2H, s, J = 6.2 Hz), 1.36 (8H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

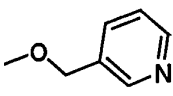
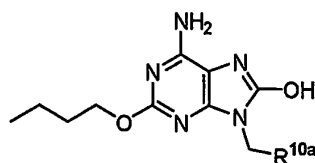
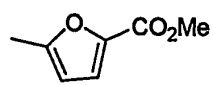
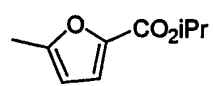
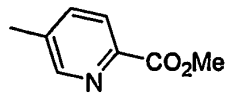
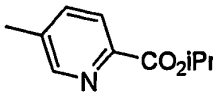
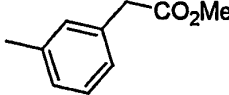
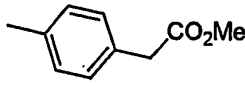
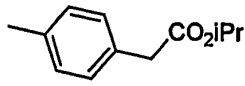
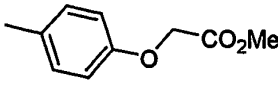
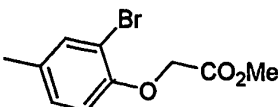
実施例	-R ^{9a}	¹ H-NMRデータ
13		(DMSO-d ₆) δ 10.04 (1H, brs), 8.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 2.1, 1.6 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (3H, m), 6.49 (2H, s), 5.38 (2H, s), 4.94 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).
14	-OBzl	(DMSO-d ₆) δ 10.09 (1H, brs), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (7H, m), 6.50 (2H, s), 5.34 (2H, s), 4.94 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

表 1 6



実施例	-R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
15		(DMSO-d ₆) δ 10.05 (1H, brs), 7.24 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.51 (3H, m), 4.93 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.78 (3H, s), 1.64 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
16		(DMSO-d ₆) δ 10.05 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.47 (3H, m), 5.08 (1H, 7, J = 6.2 Hz), 4.93 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.60 (2H, 5, J = 6.2 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
17		(DMSO-d ₆) δ 10.10 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 6.50 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.86 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例	-R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
18		(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.52 (2H, brs), 5.15 (1H, 7, J = 6.2 Hz), 4.98 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (8H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
19		(DMSO-d ₆) δ 10.01 (1H, brs), 7.19 (4H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
20		(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.49 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.63 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
21		(DMSO-d ₆) δ 9.98 (1H, brs), 7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.87 (1H, 7, J = 6.2 Hz), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.57 (2H, s), 1.64 (2H, 5, J = 6.2 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 1.18 (6H, d, J = 6.5 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).
22		(DMSO-d ₆) δ 9.98 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.68 (3H, s), 1.63 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).
23		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.68 (3H, s), 1.64 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

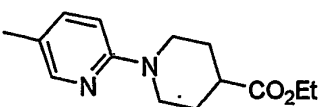
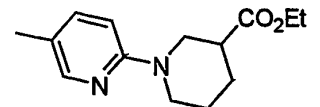
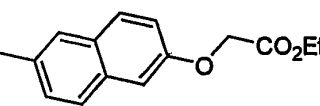
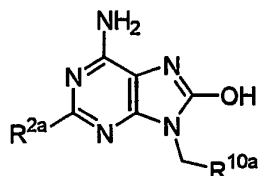
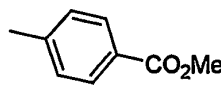
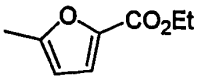
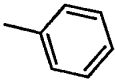
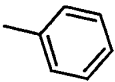
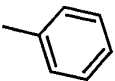
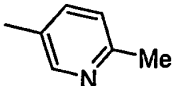
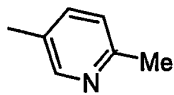
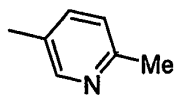
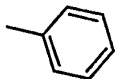
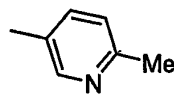
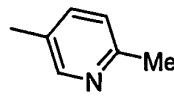
実施例	-R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
24		(DMSO-d ₆) δ 9.92 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.42 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.01 (7H, brm), 2.90 (2H, t, J = 10.8 Hz), 1.56 (8H, brm), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
25		(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.44 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.01 (6H, brm), 3.04 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.40 (3H, m), 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).
26		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (1H, brs), 7.75 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, m), 6.47 (2H, s), 4.98 (2H, s), 4.88 (2H, s), 4.15 (4H, m), 1.62 (2H, s, J = 6.8 Hz), 1.39 (2H, s, J = 7.3 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

表 1 7



実施例	-R ^{2a}	-R ^{10a}	¹ H-NMR
27	-NHBu		(DMSO-d ₆) δ 9.94 (1H, brs), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.20 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.10 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.43 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.25 (2H, s, J = 7.0 Hz), 0.84 (3H, t, J = 7.0 Hz).

実施例	-R ^{2a}	-R ^{10a}	¹ H-NMR
28	-NHBu		(DMSO-d ₆) δ 9.70 (1H, brs), 7.21 (1H, d, J= 3.2 Hz), 6.45 (1H, d, J= 3.5 Hz), 6.26 (1H, t, J= 5.6 Hz), 6.08 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.25 (2H, q, J= 7.3 Hz), 3.14 (2H, t, J= 5.9 Hz), 1.43 (2H, s, J= 7.0 Hz), 1.26 (5H, m), 0.86 (3H, t, J= 7.3 Hz).
29	-CH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10.28 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.52 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s).
30	-CH ₂ COOEt		(DMSO-d ₆) δ 10.26 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.51 (2H, s), 4.89 (2H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz). (DMSO-d ₆) δ 9.76 (1H, s), 7.29 (5H, m), 6.64 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.12 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 3.90 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.57 (3H, s).
31	-NHCH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 9.76 (1H, s), 7.29 (5H, m), 6.64 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.12 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 3.90 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.57 (3H, s).
32	-NHCH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 9.70 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.65 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.11 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 3.92 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.60 (3H, s), 2.42 (3H, s).

実施例	-R ^{2a}	-R ^{10a}	¹ H-NMR
33	-NH(CH ₂) ₂ OCOMe		(DMSO-d ₆) δ 9.68 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.38 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.08 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.40 (2H, q, J = 5.2 Hz), 2.41 (3H, s), 1.99 (3H, s).
34	-NH(CH ₂) ₂ OCOOMe		(DMSO-d ₆) δ 9.68 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.42 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.08 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.68 (3H, s), 3.40 (2H, q, J = 5.6 Hz), 2.42 (3H, s).
35	-NH(CH ₂) ₂ OCOMe		(DMSO-d ₆) δ 9.73 (1H, s), 7.26 (5H, m), 6.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.09 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.40 (2H, q, J = 6.0 Hz), 1.98 (3H, s).
36	-O(CH ₂) ₂ OCOMe		(DMSO-d ₆) δ 9.95 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.51 (1H, brs), 4.85 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.29 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.03 (3H, s).
37	-O(CH ₂) ₂ OCOE _t		(DMSO-d ₆) δ 9.86 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.51 (1H, brs), 4.84 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.29 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.33 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.6 Hz).

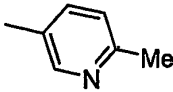
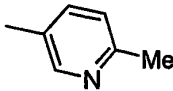
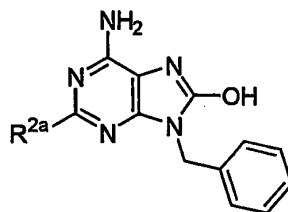
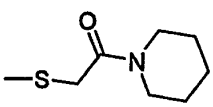
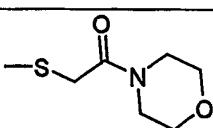
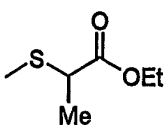
実施例	-R ^{2a}	-R ^{10a}	¹ H-NMR
38	-O(CH ₂) ₂ OCOOMe		(DMSO-d ₆) δ 10.00 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.52 (1H, brs), 4.85 (2H, s), 4.36 (4H, s), 3.70 (3H, s), 2.42 (3H, s).
39	-O(CH ₂) ₂ OCONMe ₂		(DMSO-d ₆) δ 8.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, brs), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.24 (2H, m), 2.82 (6H, s), 2.42 (3H, s).

表 1 8



実施例	R ^{2a}	¹ H-NMRデータ
40	-SCH ₂ COOMe	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.56 (2H, s).
41	-SCH ₂ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (1H, brs), 7.31 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 3.90 (2H, s), 1.12 (3H, t, J=7.1Hz).
42	-SCH ₂ COO(CH ₂) ₇ CH ₃	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz), 3.90 (2H, s), 1.45 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.11 (8H, m), 0.83 (3H, t, J=7.3Hz).
43	-SCH ₂ COOtBu	(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.82 (2H, s), 1.37 (9H, s).
44	-SCH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂	(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.58 (2H, brs), 5.86 (1H, m), 5.70 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.51 (2H, m), 3.96 (2H, s).
45	-SCH ₂ COOBzl	(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, brs), 7.28 (10H, m), 6.57 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 4.72 (2H, s), 3.97 (2H, s).

実施例	R ^{2a}	¹ H-NMRデータ
46	-SCH ₂ COO(CH ₂) ₂ F	(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.54 (2H, dt, J= 47.7Hz, 7.0Hz), 4.23 (2H, dt, J= 30.2Hz, 7.0Hz), 3.96 (2H, s).
47	-SCH ₂ COOCH ₂ CF ₂ H	(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 6.20 (1H, m), 4.84 (2H, s), 4.27 (2H, m), 4.00 (2H, s).
48	-SCH ₂ COOCH ₂ CF ₃	(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.58 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.63 (2H, m), 4.04 (2H, s).
49	-SCH ₂ COO(CH ₂) ₂ OMe	(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.10 (2H, t, J= 4.7Hz), 3.92 (2H, s), 3.46 (2H, t, J= 4.7Hz), 3.19 (3H, s).
50	-SCH ₂ CONH ₂ t	(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.58 (2H, s), 4.88 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.02 (2H, m), 0.94 (3H, t, J= 7.2Hz).
51		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.43 (2H, m), 3.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.38 (2H, m).
52		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.44 (8H, m).
53		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.59 (2H, brs), 4.89 (1H, d, J= 15.3Hz), 4.82 (1H, d, J= 15.3Hz), 4.36 (1H, d, J= 7.3 Hz), 4.03 (2H, q, J= 7.1 Hz), 1.47 (3H, d, J= 7.3Hz), 1.11 (3H, t, J= 7.1Hz).
54	-S(CH ₂) ₂ COOMe	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (1H, s), 7.30 (5H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.19 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.2 Hz).
55	-S(CH ₂) ₂ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (1H, brs), 7.27 (5H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.07 (2H, q, J= 7.1Hz), 3.20 (2H, t, 7.0Hz), 2.70 (2H, t, J= 7.0Hz), 1.17 (3H, t, J= 7.1 Hz).
56	-S(CH ₂) ₃ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.53 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 4.04 (2H, q, J= 7.1 Hz), 3.04 (2H, t, J= 7.3Hz), 2.38 (2H, t, J= 7.4Hz), 1.88 (2H, m), 1.16 (3H, t, J= 7.1Hz).

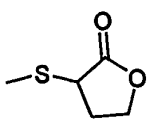
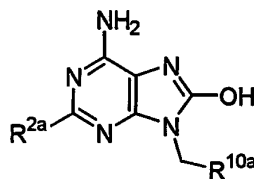
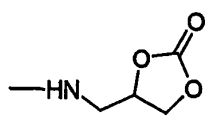
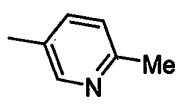
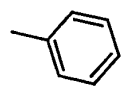
実施例	R ^{2a}	¹ H-NMRデータ
57	-S(CH ₂) ₄ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.52 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 4.03 (2H, q, J= 7.1Hz), 3.00 (2H, t, J= 6.6Hz), 2.28 (2H, t, J= 7.0Hz), 1.61 (4H, m), 1.16 (3H, t, J= 7.1Hz).
58	-SCH ₂ COCH ₂ COOEt	(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.58 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.10 (2H, q, J= 7.1Hz), 3.92 (2H, s), 3.71 (2H, s), 1.15 (3H, t, J= 7.1Hz).
59		(DMSO-d ₆) δ 10.17 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.61 (2H, brs), 4.90 (1H, d, J= 15.4Hz), 4.84 (1H, d, J= 15.4Hz), 4.40 (1H, t, J= 9.9Hz), 4.22 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.41 (1H, m).

表 1 9



実施例	R ^{2a}	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
60			(DMSO-d ₆) δ 9.73 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.14 (2H, brs), 4.89 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 8.4, 6.0 Hz), 3.56 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.42 (3H, s).
61	-(CH ₂) ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10.21 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.40 (2H, s), 4.87 (2H, s), 3.53 (3H, s), 2.87 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.71 (2H, d, J = 6.9 Hz).

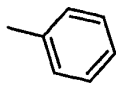
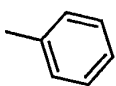
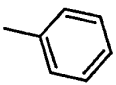
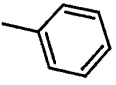
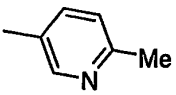
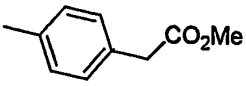
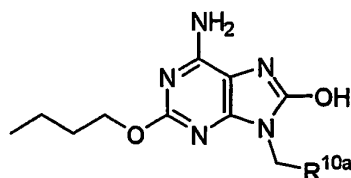
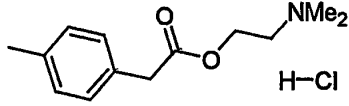
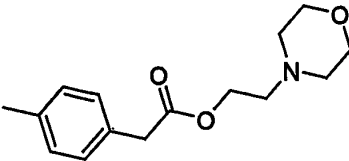
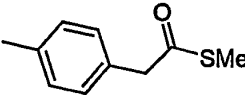
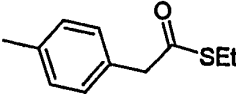
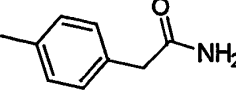
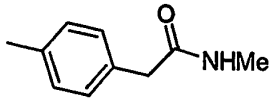
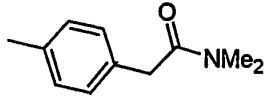
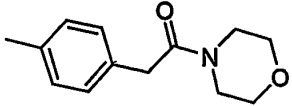
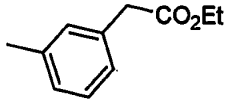
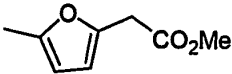
実施例	R ^{2a}	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
62	-(CH ₂) ₂ COOEt		(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.39 (2H, s), 4.87 (2H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.69 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.11 (3H, d, J = 7.1 Hz).
63	-(CH ₂) ₂ COSMe		(DMSO-d ₆) δ 10.18 (1H, brs), 7.27 (5H, m), 6.42 (2H, s), 4.88 (2H, s), 2.87 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.71 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (3H, s).
64	-OCH ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10.06 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.78 (2H, s), 3.61 (3H, s).
65	-OCH ₂ COOEt		(DMSO-d ₆) δ 10.02 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.54 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.75 (2H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.14 (3H, d, J = 7.1 Hz).
66	-(CH ₂) ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.40 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 3.56 (3H, s), 2.88 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.72 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.41 (3H, s).
67	-(CH ₂) ₂ COOMe		(DMSO-d ₆) δ 10.16 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.39 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.53 (3H, s), 2.87 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.71 (2H, d, J = 6.9 Hz).

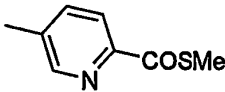
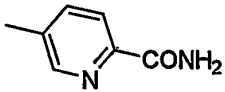
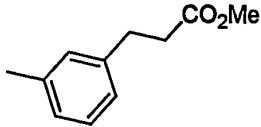
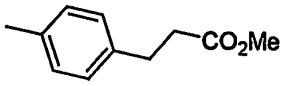
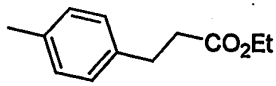
表 20

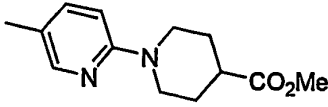
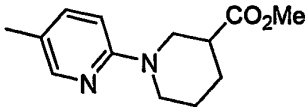
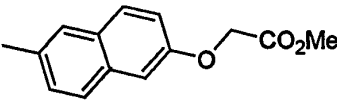
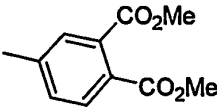
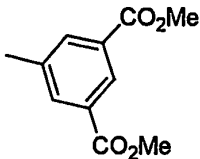


実施例	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
68		(DMSO-d ₆) δ 9.95 (1H, brs), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.61 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 6.6 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
69		(DMSO-d ₆) δ 10.01 (1H, brs), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 9.1 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.79 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).
70		(DMSO-d ₆) δ 10.00 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.66 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.30 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.23 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.7 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
71		(DMSO-d ₆) δ 9.98 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.81 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.64 (2H, s), 3.55 (2H, q, J = 5.4 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.7 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

実施例	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
72		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 9.78 (1H, brs), 7.25 (4H, m), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, s), 3.35 (2H, q, J = 5.0 Hz), 2.76 (3H, s), 2.75 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 7.9 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).
73		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (1H, brs), 7.23 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.12 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.48 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.48 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.32 (4H, t, J = 4.8 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 7.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
74		(DMSO-d ₆) δ 10.00 (1H, brs), 7.23 (4H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.87 (2H, s), 2.20 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 7.8 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).
75		(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 2.78 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.7 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).
76		(DMSO-d ₆) δ 9.93 (1H, brs), 7.43 (1H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.85 (1H, s), 6.44 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
77		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.54 (2H, s), 2.53 (3H, s), 1.62 (2H, s, J = 6.7 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
78		(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.63 (2H, s), 2.97 (3H, s), 2.80 (3H, s), 1.62 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
79		(DMSO-d ₆) δ 9.95 (1H, brs), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.67 (2H, s), 3.46 (8H, m), 1.62 (2H, s, J = 7.7 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
80		(DMSO-d ₆) δ 9.98 (1H, brs), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.58 (2H, s), 1.62 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.5 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
81		(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 6.46 (2H, brs), 6.19 (2H, m), 4.79 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, s), 3.60 (3H, s), 1.62 (2H, s, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
82		(DMSO-d ₆) δ 10.08 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.89 (2H, m), 6.51 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.35 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz).
83		(DMSO-d ₆) δ 10.01 (1H, brs), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.09 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 2.1, 8.0 Hz), 7.63 (1H, brs), 6.49 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.61 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).
84		(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 7.15 (4H, m), 6.46 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.54 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
85		(DMSO-d ₆) δ 9.93 (1H, brs), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.44 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
86		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (1H, brs), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
87		(DMSO-d ₆) δ 9.90 (1H, brs), 8.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.42 (2H, brs), 4.71 (2H, s), 4.15 (4H, m), 3.59 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.58 (2H, m), 1.84 (1H, m), 1.63 (2H, 5, J = 7.8 Hz), 1.48 (2H, m), 1.38 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).
88		(DMSO-d ₆) δ 9.93 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.43 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.31 (1H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.94 (1H, m), 2.99 (2H, m), 2.45 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.62 (4H, m), 1.39 (3H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).
89		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.5, 9.0 Hz), 6.46 (2H, s), 4.98 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 1.61 (2H, 5, J = 7.1 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz).
90		(DMSO-d ₆) δ 10.03 (1H, brs), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 1.7, 8.0 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.95 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (6H, s), 1.60 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).
91		(DMSO-d ₆) δ 10.10 (1H, brs), 8.38 (1H, m), 8.18 (2H, d, J = 1.6 Hz), 6.52 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.88 (6H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

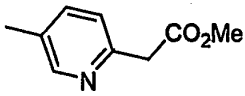
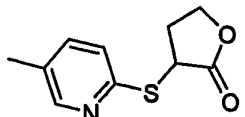
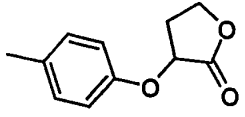
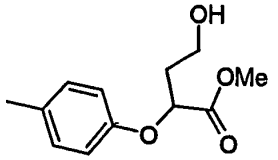
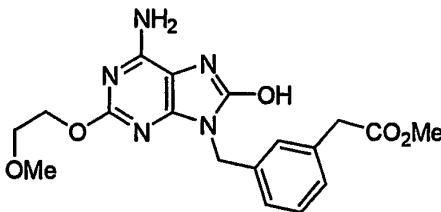
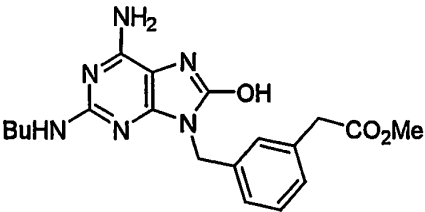
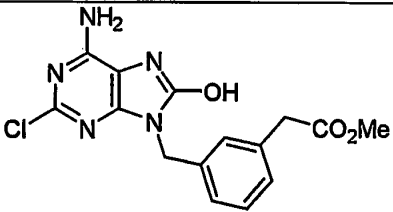
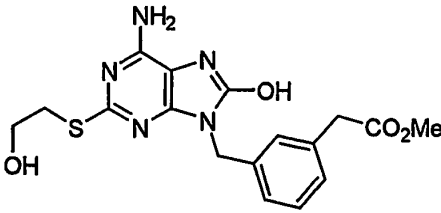
実施例	R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
92		(DMSO-d ₆) δ 9.98 (1H, brs), 8.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.59 (2H, s), 3.43 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
93		(DMSO-d ₆) δ 9.99 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.39 (1H, dt, J = 3.2, 8.7 Hz), 4.31 (1H, q, J = 8.7 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.69 (1H, m), 2.33 (1H, m), 1.62 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).
94		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.45 (2H, brs), 5.29 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.79 (2H, s), 4.39 (1H, dt, J = 2.3, 8.8 Hz), 4.31 (1H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.74 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.63 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).
95		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.44 (2H, brs), 4.86 (1H, m), 4.76 (2H, s), 4.67 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.65 (3H, s), 3.53 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.63 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

表 2 1

実施例	構造式	¹ H-NMRデータ
96		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.25 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.26 (3H, s).
97		(DMSO-d ₆) δ 9.63 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.16-7.13 (2H, m), 6.20 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.00 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.15 (2H, dt, J = 5.6 Hz, 6.8 Hz), 1.43 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.8 Hz), 1.28 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 0.86 (3H, t, J = 7.6 Hz).
98		(DMSO-d ₆) δ 10.37 (1H, brs), 7.29 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 4.8 Hz), 7.18-7.12 (3H, m), 6.91 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s).
99		(DMSO-d ₆) δ 10.12 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.53 (2H, brs), 4.88 (1H, brs), 4.85 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.61-3.57 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 6.8 Hz).

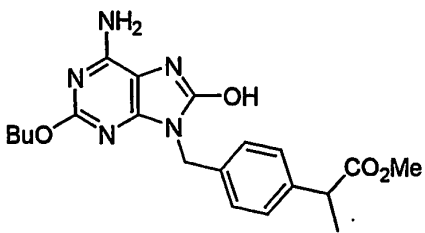
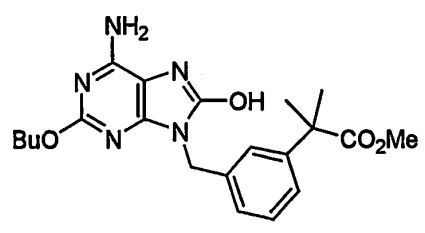
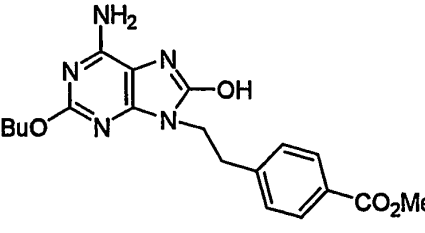
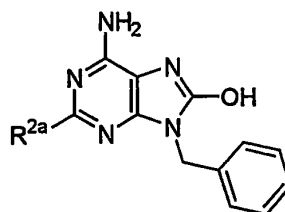
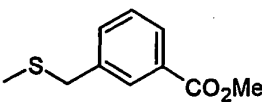
実施例	構造式	¹ H-NMRデータ
100		(DMSO-d ₆) δ 9.93 (1H, brs), 7.26-7.19 (4H, m), 6.43 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.54 (3H, s), 1.61 (2H, 5, J = 6.9 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
101		(DMSO-d ₆) δ 9.93 (1H, brs), 7.30-7.11 (4H, m), 6.43 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.9 Hz), 1.45 (6H, s), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).
102		(DMSO-d ₆) δ 9.81 (1H, brs), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (2H, brs), 4.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.61 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

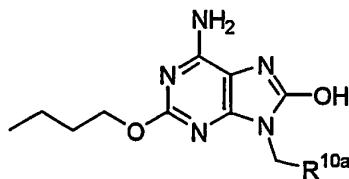
表 2 2



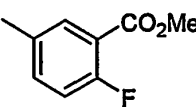
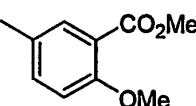
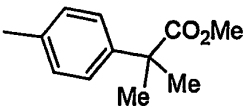
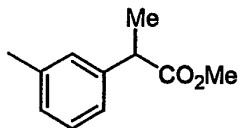
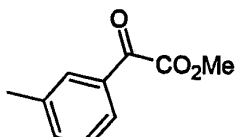
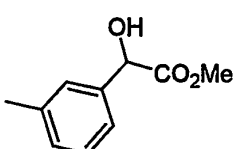
実施例	-R ^{2a}	¹ H-NMRデータ
103		(DMSO-d ₆) δ 10.14 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28 (5H, m), 6.60 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.82 (3H, s).

実施例	-R ^{2a}	¹ H-NMRデータ
104		(DMSO-d ₆) δ 10.15 (1H, brs), 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (5H, m), 6.61 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 4.35 (2H, s), 3.83 (3H, s).
105		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (7H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.59 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.58 (3H, s).
106		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, brs), 7.27 (7H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s).
107		(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, s), 7.18 (5H, m), 6.40 (2H, s), 4.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.55 (2H, s), 1.42 (2H, m), 1.17 (2H, m), 0.74 (3H, t, J = 7.4 Hz).
108		(DMSO-d ₆) δ 10.26 (1H, brs), 7.32 (5H, m), 6.53 (2H, s), 4.94 (3H, m), 3.64 (2H, s), 1.19 (6H, t, J = 6.3 Hz).
109		(DMSO-d ₆) δ 10.03 (1H, brs), 7.09 (5H, m), 6.32 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.39 (2H, m), 4.08 (2H, m), 3.50 (2H, s).
110		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, s), 7.24 (5H, m), 6.40 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.44-3.32 (8H, m).

表 2 3



実施例	-R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
111		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (1H, brs), 7.21 (4H, s), 6.43 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.61 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例	-R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
112		(DMSO-d ₆) δ 9.98 (1H, brs), 7.87-7.84 (1H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (3H, s), 1.61 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).
113		(DMSO-d ₆) δ 9.93 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.43 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).
114		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.24 (4H, s), 6.44 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.55 (3H, s), 1.61 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.45 (6H, s), 1.36 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
115		(DMSO-d ₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.29-7.12 (4H, m), 6.44 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (1H, q, J = 7.1 Hz), 3.54 (3H, s), 1.61 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J = 7.1), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).
116		(DMSO-d ₆) δ 10.05 (1H, brs), 7.91 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.6 Hz), 6.50 (2H, brs), 4.96 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 1.61 (2H, tt, J = 7.4 Hz, 6.6 Hz), 1.37 (2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).
117		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.32-7.28 (2H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 6.46 (2H, brs), 6.07 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.10 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.57 (3H, s), 1.62 (2H, tt, J = 7.4 Hz, 6.6 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

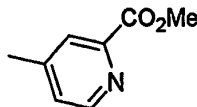
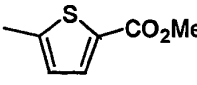
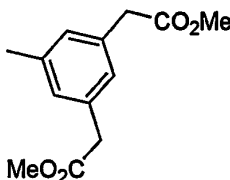
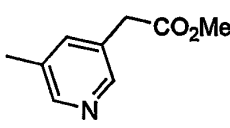
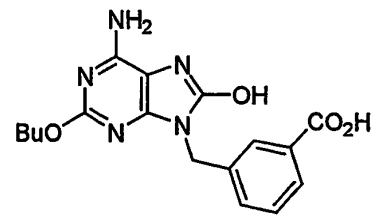
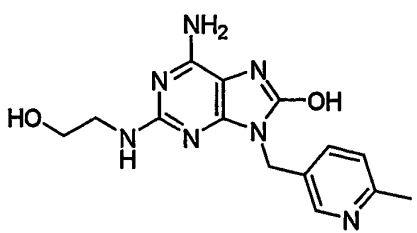
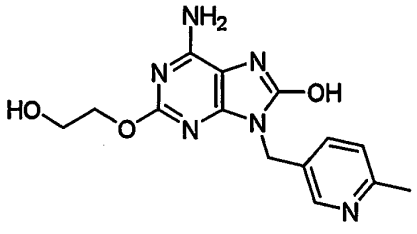
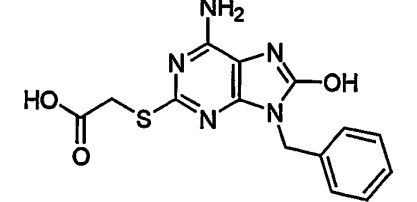
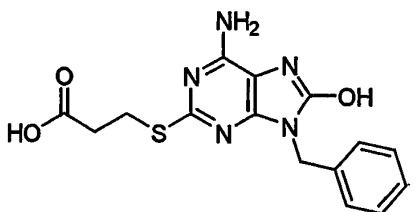
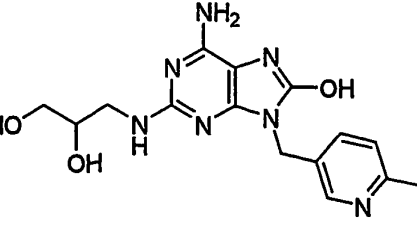
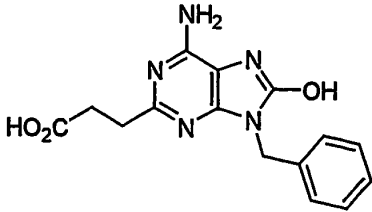
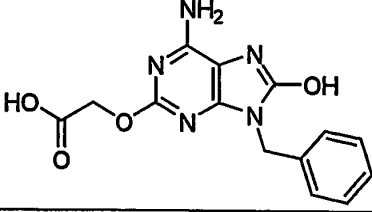
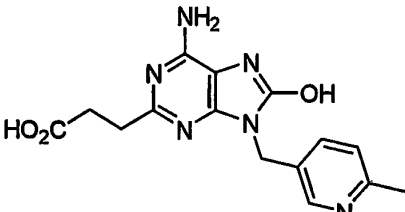
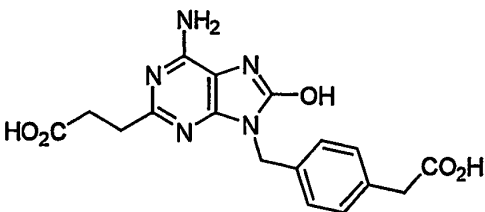
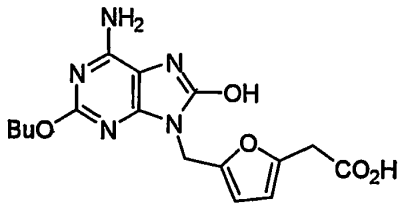
実施例	-R ^{10a}	¹ H-NMRデータ
118		(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, brs), 8.65 (1H, dd, J = 0.6, 5.0Hz), 7.93 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.31 (1H, dd, J = 0.6, 5.0Hz), 6.53 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.86 (3H, s), 1.58 (2H, 5, J = 6.6Hz), 1.33 (2H, 6, J = 7.3Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz).
119		(DMSO-d ₆) δ 10.11 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J = 3.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 3.8Hz), 6.53 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.78 (3H, s), 1.63 (2H, 5, J = 6.6Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.3Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3Hz).
120		(DMSO-d ₆) δ 10.00 (1H, brs), 7.09 (2H, s), 7.05 (1H, s), 6.47 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.63 (4H, s), 3.58 (6H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.6Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.3Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3Hz).
121		(DMSO-d ₆) δ 10.09 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.60 (1H, m), 6.50 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.73 (2H, s), 3.60 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.6Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.4Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3Hz).

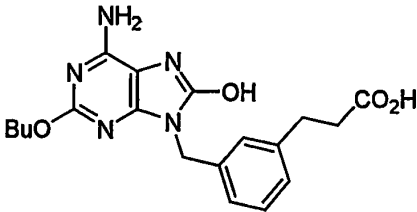
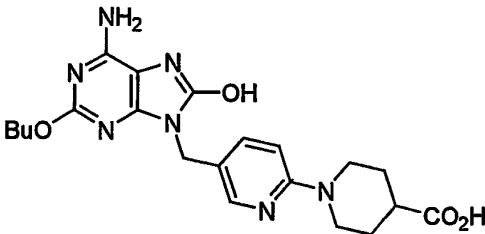
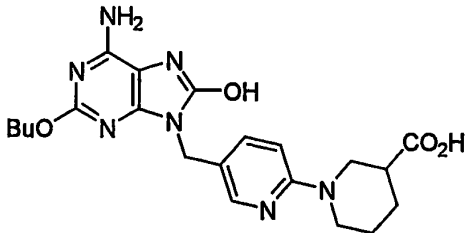
表 2 4

比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
1		(DMSO-d ₆) δ 12.99 (1H, brs), 10.03 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.48 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.60 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
3		(DMSO-d ₆) δ 13.08 (1H, brs), 10.02 (1H, brs), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.45 (3H, m), 4.91 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.64 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
5		(DMSO-d ₆) δ 12.31 (1H, brs), 10.03 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.50 (2H, s), 1.60 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz).
6		(DMSO-d ₆) δ 13.14 (1H, brs), 10.01 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.49 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.53 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
8		(DMSO-d ₆) δ 12.40 (1H, brs), 10.23 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.50 (2H, s), 4.90 (2H, s), 3.53 (2H, s).
9		(DMSO-d ₆) δ 9.68 (1H, s), 7.29 (5H, m), 6.06 (3H, brs), 4.80 (2H, s), 4.60 (1H, t, J = 4.4 Hz), 3.46 (2H, q, J = 4.4 Hz), 3.23 (2H, q, J = 4.4 Hz).

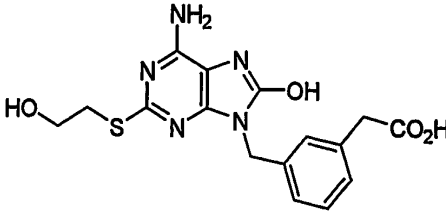
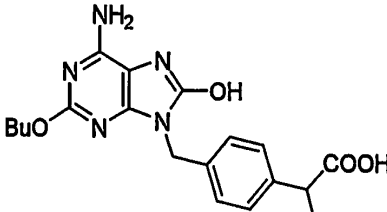
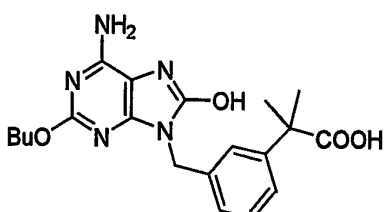
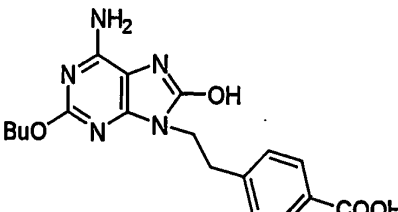
比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
10		(DMSO-d ₆) δ 9.70 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.06 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 4.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.50 (1H, q, J = 6.0 Hz), 3.25 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.42 (3H, s).
11		(DMSO-d ₆) δ 10.13 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.55 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.80 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.64 (2H, q, J = 4.8 Hz), 2.42 (3H, s).
12		(DMSO-d ₆) δ 10.44 (1H, brs), 7.34 (5H, m), 6.64 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 3.82 (2H, s).
13		(DMSO-d ₆) δ 12.26 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 6.9 Hz).
14		(DMSO-d ₆) δ 9.70 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.11 (2H, brs), 6.02 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.81 (1H, brs), 4.78 (2H, s), 4.56 (1H, t, J = 8.3 Hz), 3.57 (1H, m), 3.33 (3H, m), 3.12 (1H, m), 2.42 (3H, s).

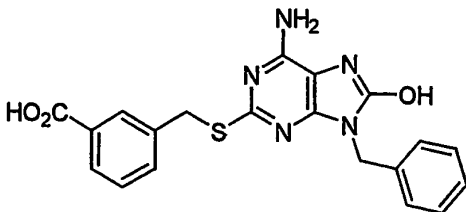
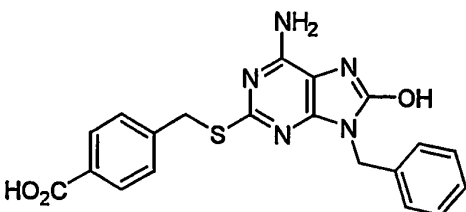
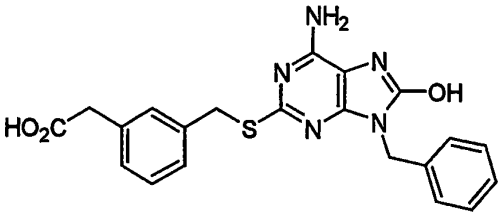
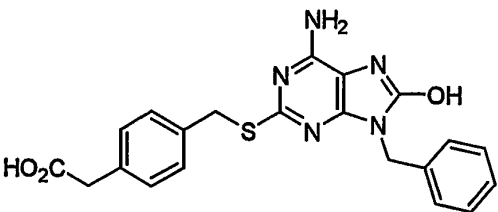
比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
15		(DMSO-d ₆) δ 12.04 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 7.26 (5H, m), 6.42 (2H, s), 4.88 (2H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.65 (2H, d, J = 7.2 Hz).
16		(DMSO-d ₆) δ 12.80 (1H, brs), 10.00 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.52 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.70 (2H, s).
17	 H-Cl	(DMSO-d ₆) δ 10.57 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.83 (2H, brs), 5.04 (2H, s), 2.87 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.66 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.61 (3H, s).
18		(DMSO-d ₆) δ 10.76 (1H, brs), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 4.91 (2H, s), 3.52 (2H, s), 2.93 (2H, d, J = 7.1Hz), 2.72 (2H, d, J = 6.9Hz).
19		(DMSO-d ₆) δ 12.50 (1H, brs), 9.97 (1H, brs), 6.46 (2H, brs), 6.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.79 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.59 (2H, s), 1.63 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, s, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
20		(DMSO-d ₆) δ 11.16 (1H, brs), 9.86 (1H, brs), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.76 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.15 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.62 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).
21		(DMSO-d ₆) δ 11.10 (1H, brs), 9.90 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.74 (3H, m), 4.68 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 10.8 Hz), 2.08 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.64 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.46 (2H, m), 1.38 (2H, s, J = 7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).
22		(DMSO-d ₆) δ 11.51 (1H, brs), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.87 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.67 (2H, s), 4.14 (4H, m), 2.75 (3H, m), 1.93 (2H, m), 1.50 (6H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
23		(DMSO-d ₆) δ 13.14 (2H, brs), 10.00 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1, 7, 7.9 Hz), 6.48 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.61 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).
24		(DMSO-d ₆) δ 13.31 (1H, brs), 10.08 (1H, brs), 8.36 (1H, s), 8.11 (2H, s), 6.52 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.61 (2H, 5, J = 6.7 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).
25		(DMSO-d ₆) δ 12.44 (1H, brs), 9.98 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.43 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 7.7 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

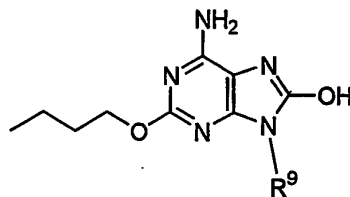
比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
26		(DMSO-d ₆) δ 10.65 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.66 (2H, brs), 5.70 (1H, brs), 4.78 (2H, s), 4.15 (4H, m), 3.51 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.14 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.63 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).
27		(DMSO-d ₆) δ 12.32 (1H, brs), 9.97 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.17-7.14 (2H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.26 (3H, s).
28		(DMSO-d ₆) δ 12.29 (1H, brs), 9.98 (1H, brs), 7.26 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.21 (1H, s), 7.18-7.15 (2H, m), 6.74 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 3.69 (2H, s), 3.40-3.17 (2H, m), 1.48 (2H, tt, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz), 1.30 (2H, tq, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz).
29		(DMSO-d ₆) δ 12.39 (1H, brs), 10.39 (1H, brs), 7.27-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 6.91 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 3.53 (2H, s).

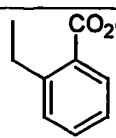
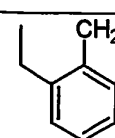
比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
30		(DMSO-d ₆) δ 12.29 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, brs), 4.90 (1H, brs), 4.85 (2H, s), 3.60 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.54 (2H, s), 3.12 (2H, t, J = 6.8 Hz).
31		(DMSO-d ₆) δ 12.27 (1H, brs), 9.95 (1H, brs), 7.26-7.19 (4H, m), 6.43 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62 (1H, q, J = 6.9 Hz), 1.61 (2H, s, J = 6.9 Hz), 1.36 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).
32		(DMSO-d ₆) δ 12.32 (1H, brs), 9.94 (1H, brs), 7.37-7.10 (4H, m), 6.43 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.62 (2H, s, J = 6.9 Hz), 1.42 (6H, s), 1.36 (2H, s, J = 7.0 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).
33		(DMSO-d ₆) δ 9.84 (1H, brs), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.39 (2H, brs), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.61 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

比較例	構造式	¹ H-NMRデータ
34		(DMSO-d ₆) δ 10.16 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 (6H, m), 6.60 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.35 (2H, s).
35		(DMSO-d ₆) δ 10.18 (1H, brs), 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (5H, m), 6.62 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.34 (2H, s).
36		(DMSO-d ₆) δ 12.32 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 7.33-7.09 (9H, m), 6.59 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.49 (2H, s).
37		(DMSO-d ₆) δ 12.30 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 7.28 (7H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.50 (2H, s).

以下、本発明の好適な化合物を例示する。

表 2 5



No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
201	 CO ₂ (CH ₂) ₂ OH	202	 CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F

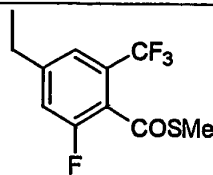
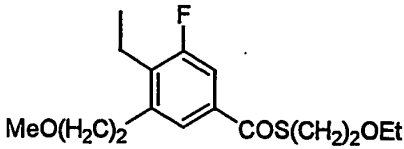
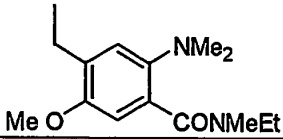
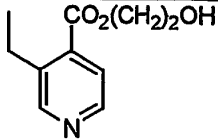
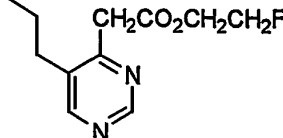
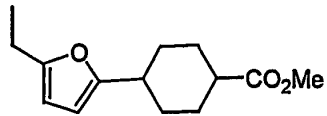
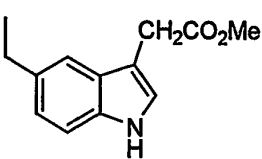
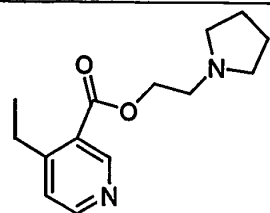
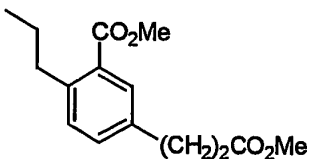
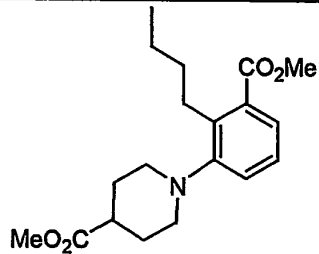
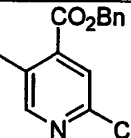
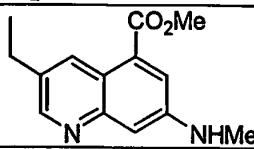
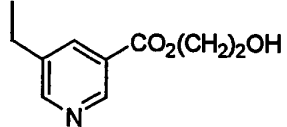
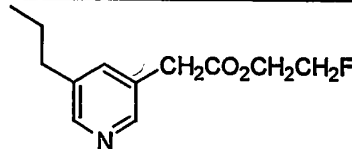
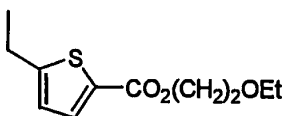
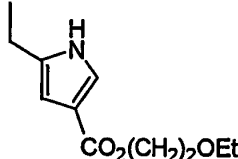
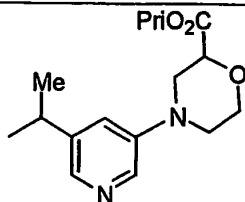
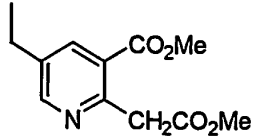
No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	

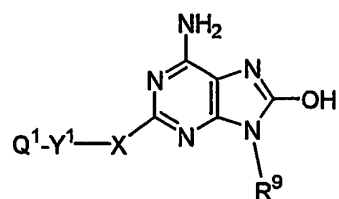
No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	

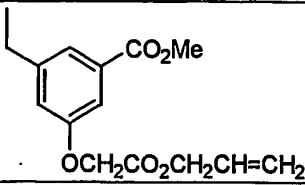
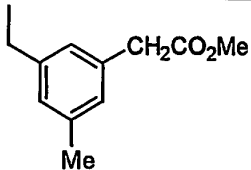
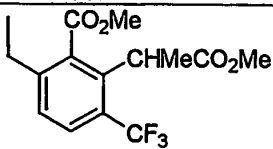
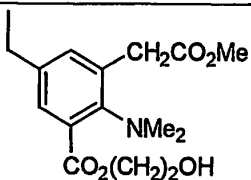
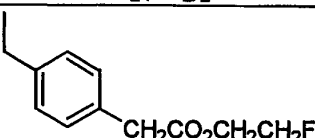
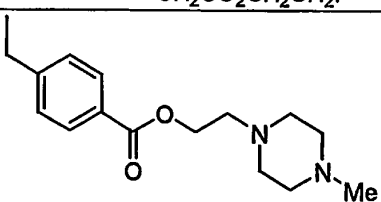
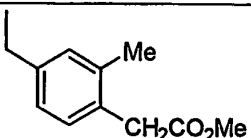
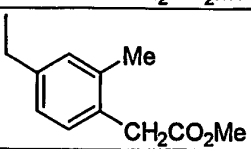
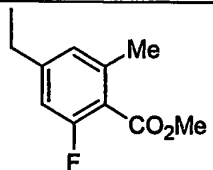
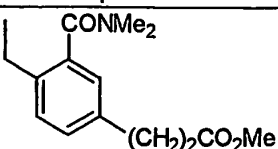
No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

No.	-R ⁹	No.	-R ⁹
329		330	

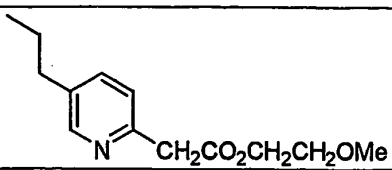
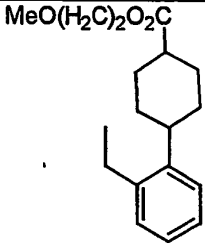
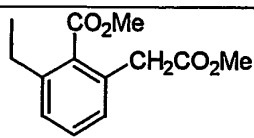
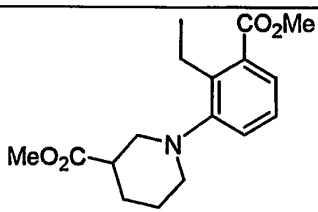
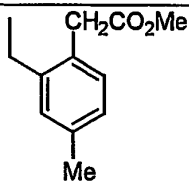
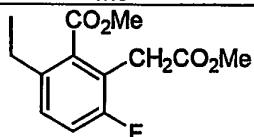
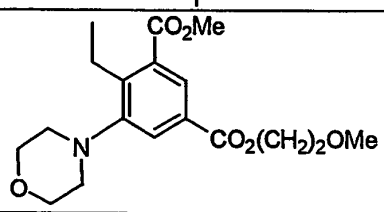
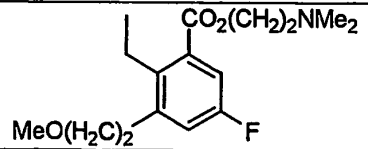
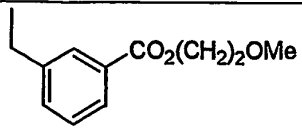
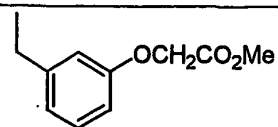
表 2 6



No.	-Y ¹ -Q ¹	X	-R ⁹
331	-Bu	-	
332	-CH ₂ OH	-	
333	-(CH ₂) ₂ OH	-	
334	-(CH) ₂ OMe	-	
335	-Bu	-	
336	-CH ₂ OH	-	
337	-(CH ₂) ₂ OH	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
338	$-(CH_2)_2OH$	-	
339	$-(CH)_2OMe$	-	
340	-Bu	-	
341	$-CH_2OH$	-	
342	$-(CH_2)_2OH$	-	
343	$-CH_2OMe$	-	
344	-Bu	-	
345	$-CH_2OH$	-	
346	$-(CH_2)_2OH$	-	
347	$-(CH)_2OMe$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
348	-Bu	-	
349	$-CH_2OH$	-	
350	$-(CH_2)_2OH$	-	
351	$-(CH)_2OMe$	-	
352	-Bu	-	
353	$-CH_2OH$	-	
354	$-(CH_2)_2OH$	-	
355	$-CH_2OMe$	-	
356	-Bu	-	
357	$-CH_2OH$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
358	$-(CH_2)_2OH$	-	
359	$-(CH_2)OMe$	NH	
360	-Bu	NH	
361	$-(CH_2)_3OH$	NMe	
362	$-(CH)_2OH$	NH	
363	$-(CH_2)_3OEt$	NH	
364	$-(CH_2)OMe$	NMe	
365	-Bu	NH	
366	$-(CH_2)_3OH$	NH	
367	$-CH_2OH$	NH	

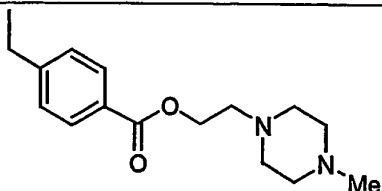
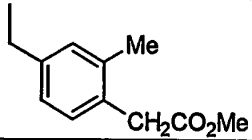
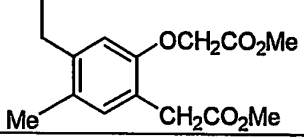
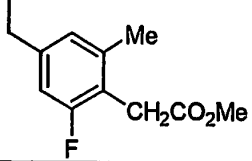
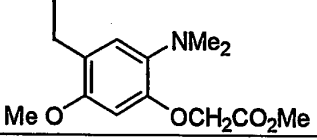
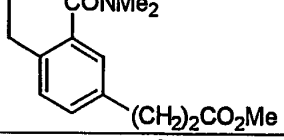
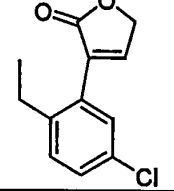
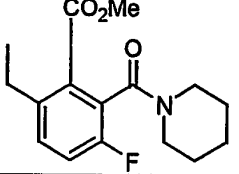
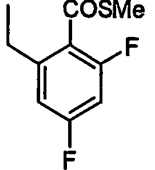
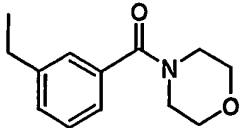
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
368	$-(CH_2)_3OEt$	NMe	
369	$-CH_2OMe$	NH	
370	$-Bu$	NH	
371	$-(CH_2)_3OH$	NMe	
372	$-CH_2OH$	NH	
373	$-(CH_2)_3OEt$	NH	
374	$-CH_2OMe$	NH	
375	$-Bu$	NMe	
376	$-(CH_2)_3OH$	NH	
377	$-CH_2OH$	NH	

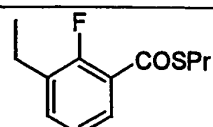
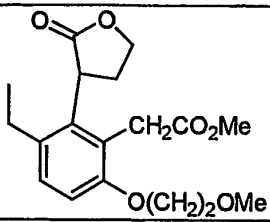
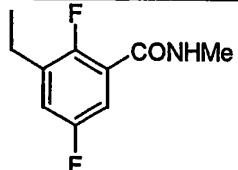
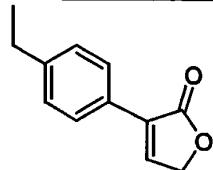
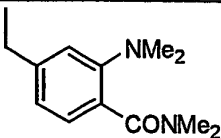
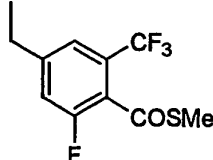
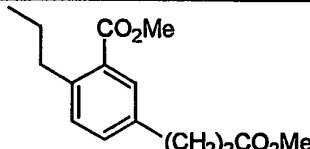
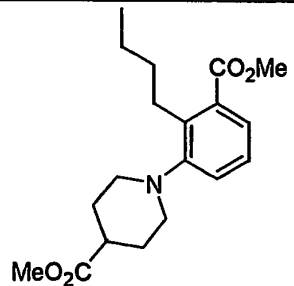
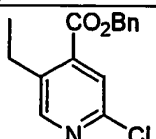
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
378	$-(CH_2)_3OEt$	NMe	
379	$-CH_2OMe$	NH	
380	$-Bu$	NH	
381	$-(CH_2)_3OH$	NH	
382	$-(CH)_2OH$	NMe	
383	$-(CH_2)_3OEt$	NH	
384	$-CH_2OMe$	NH	
385	$-Bu$	NMe	
386	$-(CH_2)_3OH$	NH	
387	$-CH_2OH$	NH	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
388	$-(CH_2)_3OEt$	NH	
389	$-CH_2OMe$	NMe	
390	$-Bu$	NH	
391	$-(CH_2)_2OH$	NH	
392	$-(CH_2)_2OMe$	NMe	
393	$-Bu$	NH	
394	$-(CH_2)_2OH$	NH	
395	$-(CH_2)_2OMe$	NH	
396	$-Bu$	NMe	
397	$-(CH_2)_2OH$	NH	
398	$-(CH_2)_2OMe$	NH	

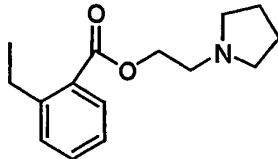
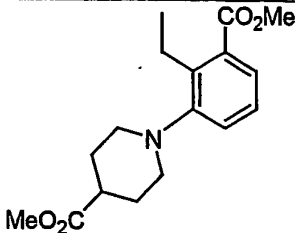
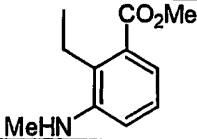
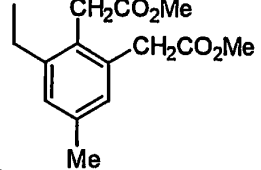
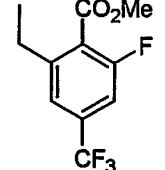
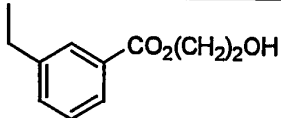
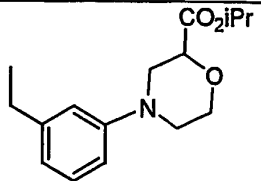
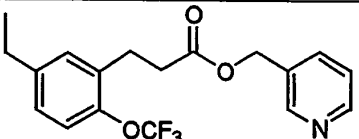
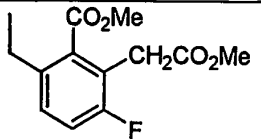
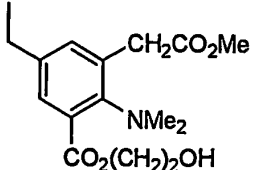
No.	-Y ¹ -Q ¹	X	-R ⁹
399	-Bu	NMe	
400	-(CH ₂) ₂ OH	NH	
401	-(CH ₂) ₂ OMe	NH	
402	-Bu	NH	
403	-(CH ₂) ₂ OH	NMe	
404	-Bu	S	
405	-(CH ₂) ₃ OH	S	
406	-CH ₂ OH	S	
407	-(CH ₂) ₃ OEt	S	
408	-CH ₂ OMe	S	
409	-Bu	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
410	$-(CH_2)_3OH$	S	
411	$-CH_2OH$	S	
412	$-(CH_2)_3OEt$	S	
413	$-CH_2OMe$	S	
414	$-Bu$	S	
415	$-(CH_2)_3OH$	S	
416	$-CH_2OH$	S	
417	$-(CH_2)_3OH$	S	
418	$-(CH)_2OH$	S	
419	$-(CH_2)_3OEt$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
420	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
421	$-\text{Bu}$	S	
422	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	S	
423	$-\text{CH}_2\text{OH}$	S	
424	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
425	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
426	$-\text{Bu}$	S	
427	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	S	
428	$-\text{CH}_2\text{OH}$	S	
429	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
430	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
431	$-\text{Bu}$	S	
432	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	S	
433	$-\text{CH}_2\text{OH}$	S	
434	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
435	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	S	
436	$-\text{Bu}$	S	
437	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	S	
438	$-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
439	-Bu	S	
440	$-(CH_2)_2OH$	S	
441	$-(CH_2)_2OMe$	S	
442	-Bu	S	
443	$-(CH_2)_2OH$	S	
444	$-(CH_2)_2OMe$	S	
445	-Bu	S	
446	$-(CH_2)_2OH$	S	
447	$-(CH_2)_2OMe$	S	
448	$-CH_2OH$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
449	$-(CH_2)_3OEt$	0	
450	$-(CH_2)_3OH$	0	
451	$-CH_2OMe$	0	
452	$-CH_2OH$	0	
453	$-(CH_2)_3OEt$	0	
454	$-(CH_2)_3OH$	0	
455	$-CH_2OMe$	0	
456	$-CH_2OH$	0	
457	$-(CH_2)_3OEt$	0	
458	$-(CH_2)_3OH$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
459	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	0	
460	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0	
461	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	0	
462	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	0	
463	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	0	
464	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0	
465	$-(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	0	
466	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	0	
467	$-\text{CH}_2\text{OMe}$	0	
468	$-\text{CH}_2\text{OH}$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
469	$-(CH_2)_3OEt$	0	
470	$-(CH_2)_3OH$	0	
471	$-CH_2OMe$	0	
472	$-CH_2OH$	0	
473	$-(CH_2)_3OEt$	0	
474	$-(CH_2)_2OH$	0	
475	$-(CH_2)_2OMe$	0	
476	$-(CH_2)_2OH$	0	
477	$-(CH_2)_2OMe$	0	
478	$-(CH_2)_2OH$	0	
479	$-(CH_2)_2OMe$	0	

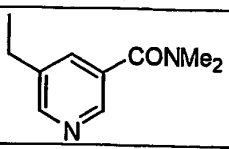
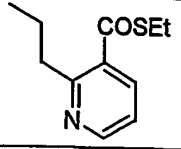
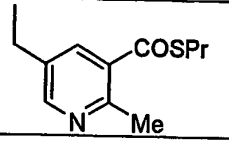
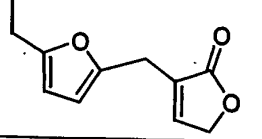
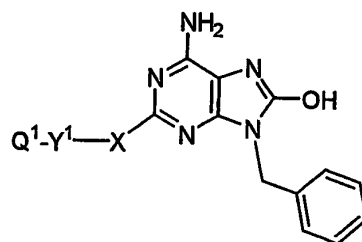
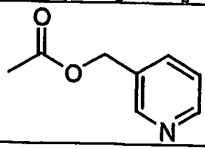
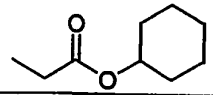
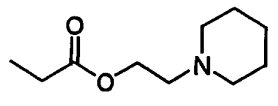
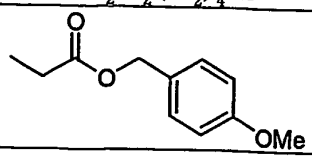
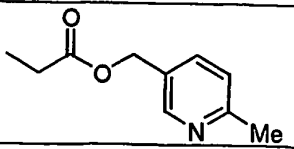
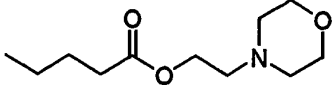
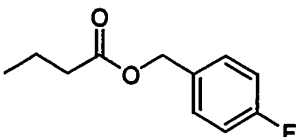
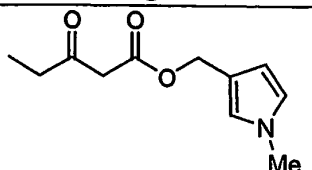
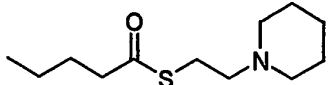
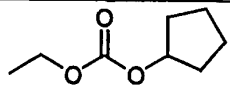
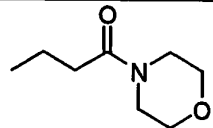
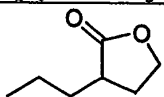
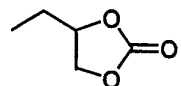
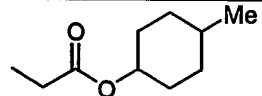
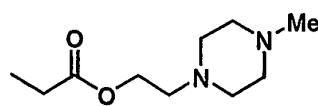
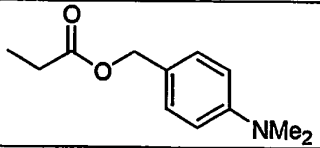
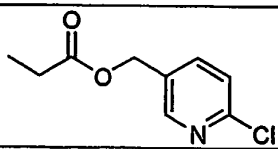
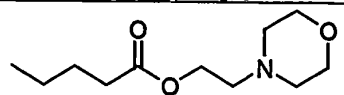
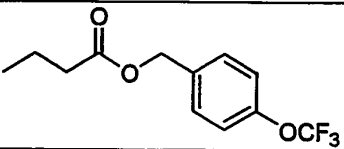
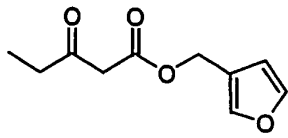
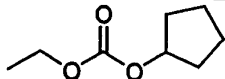
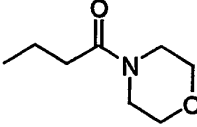
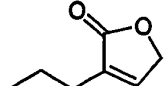
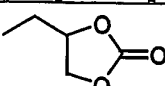
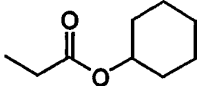
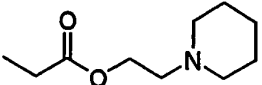
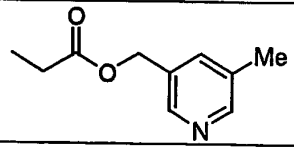
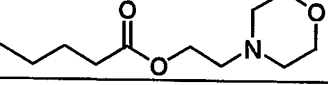
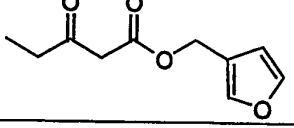
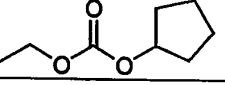
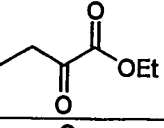
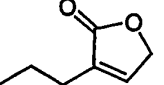
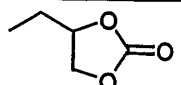
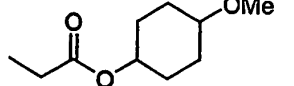
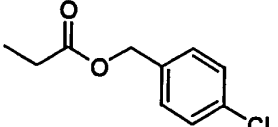
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
480	$-(CH_2)_2OH$	0	
481	$-(CH_2)_2OMe$	0	
482	$-(CH_2)_2OH$	0	
483	$-(CH_2)_2OMe$	0	

表 2 7



No.	$-Y^1-Q^1$	X	No.	$-Y^1-Q^1$	X
484	$-CO_2Me$	-	485	$-CO_2CH_2CH=CH_2$	-
486	$-CO_2CH_2CF_3$	-	487	$-CO_2(CH_2)_2OMe$	-
488	$-CO_2(CH_2)_2OH$	-	489	$-CO_2(CH_2)_2NMe_2$	-
490	$-CO_2Bn$	-	491		-
492		-	493	$-CH_2CO_2CH_2Cl$	-
494	$-CH_2CO_2(CH_2)_3OEt$	-	495	$-CH_2CO_2(CH_2)_4OH$	-
496		-	497		-
498		-	499	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	-
500	$-(CH_2)_3CO_2CH_2Cl$	-	501	$-(CH_2)_4CO_2(CH_2)_3OEt$	-

No.	$-Y^1-Q^1$	X	No.	$-Y^1-Q^1$	X
502	$-(CH_2)_2CO_2(CH_2)_2OH$	-	503		-
504		-	505		-
506	$-COS-^iPr$	-	507	$-COS(CH_2)_2OH$	-
508	$-CH_2COS(CH_2)_2OMe$	-	509		-
510	$-CH_2OCO_2Et$	-	511	$-(CH_2)_3OCO_2(CH_2)_2OMe$	-
512	$-CH_2OCOEt$	-	513	$-(CH_2)_2OCOBn$	-
514		-	515	$-CONMe_2$	-
516	$-CH_2CONH(CH_2)NMe_2$	-	517		-
518	$-(CH_2)_3CONH(CH_2)OMe$	-	519	$-CH_2OCONMe_2$	-
520		-	521		-
522		NH	523	$-CH_2CO_2CH_2CF_3$	NMe
524	$-CH_2CO_2(CH_2)_3OEt$	NEt	525	$-CH_2CO_2(CH_2)_4OH$	NH
526		NMe	527		NEt
528		NH	529	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	NMe
530	$-(CH_2)_3CO_2CH_2Cl$	NEt	531	$-(CH_2)_4CO_2(CH_2)_3OEt$	NH
532	$-(CH_2)_2CO_2(CH_2)_2OH$	NMe	533		NEt
534		NH	535		NMe
536	$-CH_2COSBu$	NEt	537	$-CH_2COS(CH_2)_2OH$	NH
538	$-CH_2COS(CH_2)_2OMe$	NMe	539	$-(CH_2)_2COS(CH_2)_2NMeEt$	NEt
540	$-CH_2OCO_2Et$	NH	541	$-(CH_2)_3OCO_2(CH_2)_2OMe$	NMe

No.	-Y ¹ -Q ¹	X	No.	-Y ¹ -Q ¹	X
542	-CH ₂ OCOEt	NEt	543	-(CH ₂) ₂ OCOBn	NH
544		NMe	545	-CH ₂ CONMe ₂	NEt
546	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	NH	547		NMe
548	-(CH ₂) ₃ CONH(CH ₂) ₂ OMe	NEt	549	-CH ₂ OCNMe ₂	NH
550		NMe	551		NEt
552		S	553	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CF ₃	S
554	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₄ OH	S	555		S
556		S	557	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Bn	S
558	-(CH ₂) ₄ CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt	S	559		S
560		S	561	-CH ₂ COSBu	S
562	-CH ₂ COS(CH ₂) ₂ OMe	S	563	-(CH ₂) ₂ COS(CH ₂) ₂ NMeEt	S
564	-(CH ₂) ₃ OCO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	S	565	-CH ₂ OCOEt	S
566		S	567	-CH ₂ CONMe ₂	S
568		S	569	-(CH ₂) ₃ CONH(CH ₂) ₂ OMe	S
570		S	571		S
572		0	573	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₃ OEt	0
574	-CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₄ OH	0	575		0

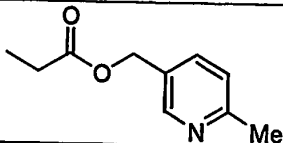
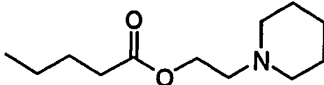
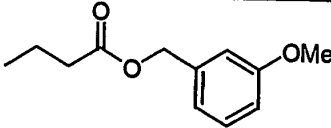
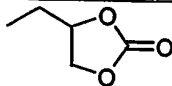
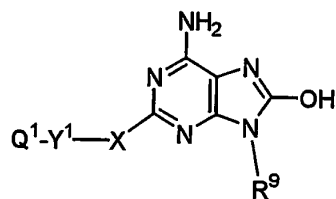
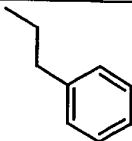
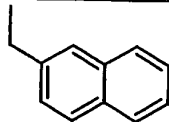
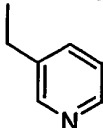
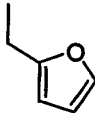
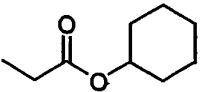
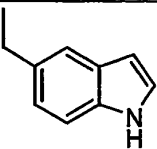
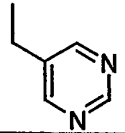
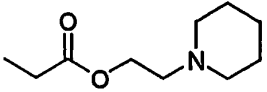
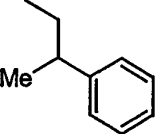
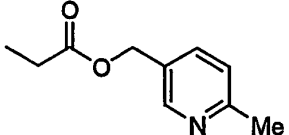
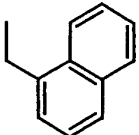
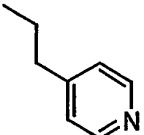
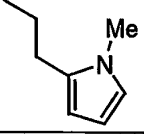
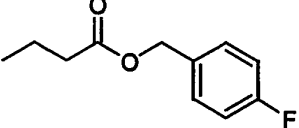
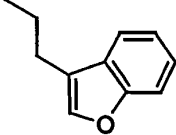
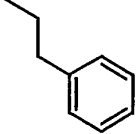
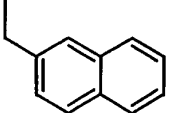
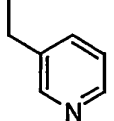
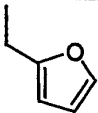
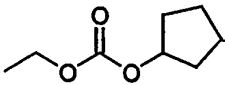
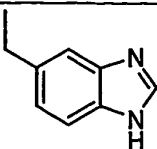
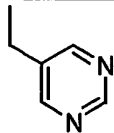
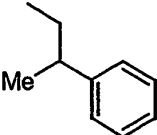
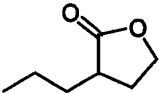
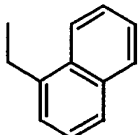
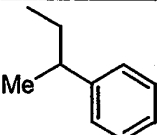
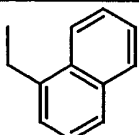
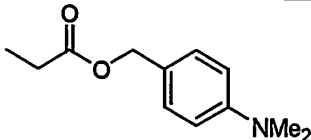
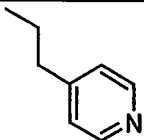
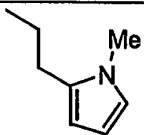
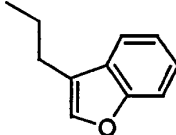
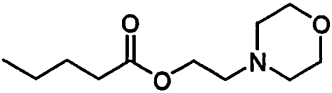
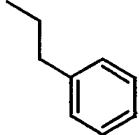
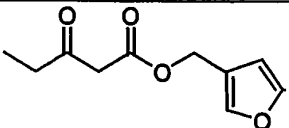
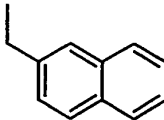
No.	$-Y^1-Q^1$	X	No.	$-Y^1-Q^1$	X
576		0	577	$-(CH_2)_3CO_2CH_2Cl$	0
578	$-(CH_2)_4CO_2(CH_2)_3OEt$	0	579		0
580		0	581	$-CH_2COSBu$	0
582	$-CH_2COS(CH_2)_2OH$	0	583	$-(CH_2)_2COS(CH_2)_2NMeEt$	0
584	$-CH_2OCO_2Et$	0	585	$-CH_2OCOEt$	0
586	$-(CH_2)_2OCOBn$	0	587	$-CH_2CONMe_2$	0
588	$-CH_2CONH(CH_2)NMe_2$	0	589	$-(CH_2)_3CONH(CH_2)OMe$	0
590	$-CH_2OCONMe_2$	0	591		0

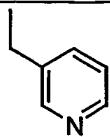
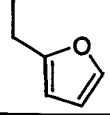
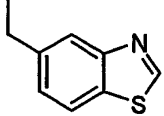
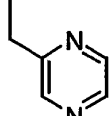
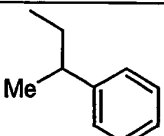
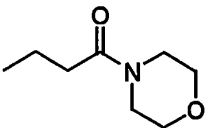
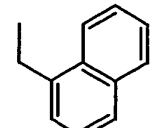
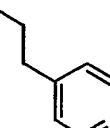
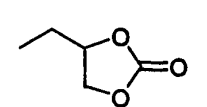
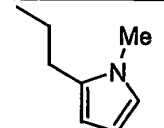
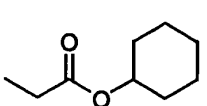
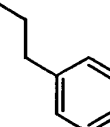
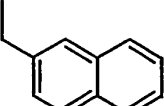
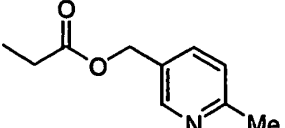
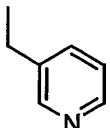
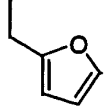
表 2 8

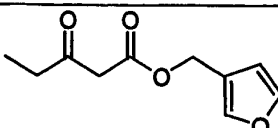
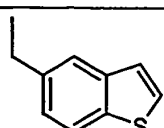
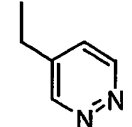
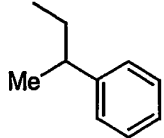
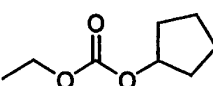
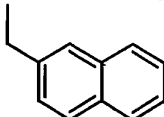
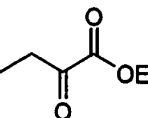
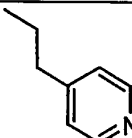
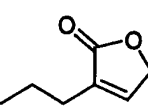
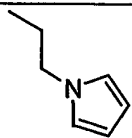
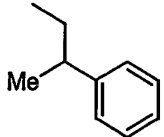
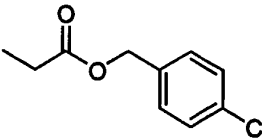
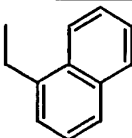
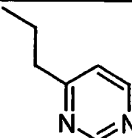
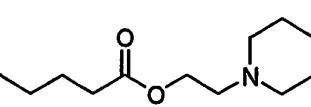
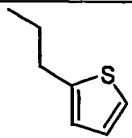
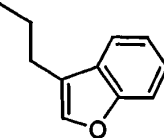


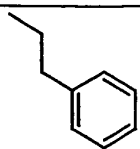
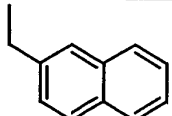
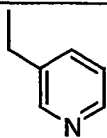
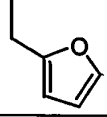
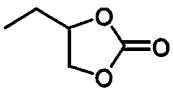
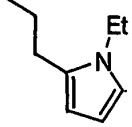
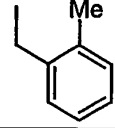
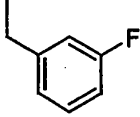
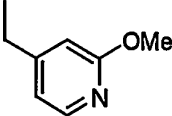
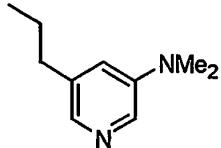
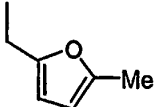
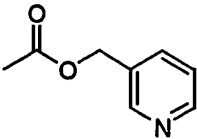
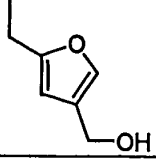
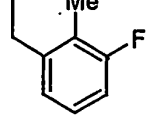
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
592	$-CO_2Me$	-	
593	$-CO_2CH_2CF_3$	-	
594	$-CO_2(CH_2)_2OH$	-	
595	$-CO_2Bn$	-	

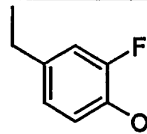
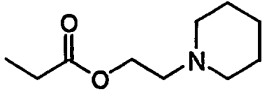
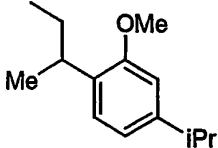
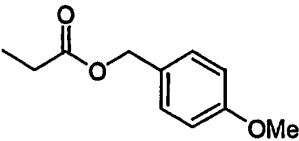
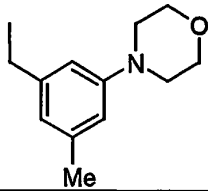
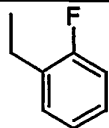
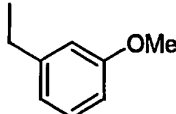
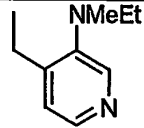
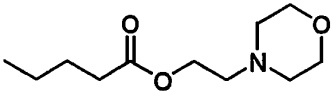
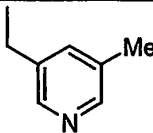
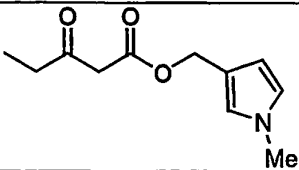
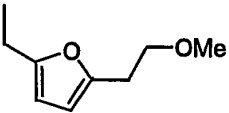
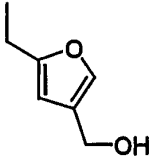
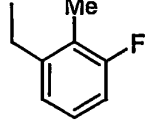
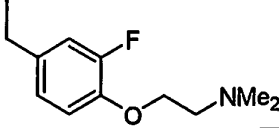
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
596		-	
597	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	-	
598		-	
599		-	
600	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	-	
601	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
602		-	
603	$-\text{COS}-i\text{Pr}$	-	
604	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
605	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	-	
606	$-\text{CH}_2\text{OCOEt}$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
607		-	
608	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$	-	
609	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{OMe}$	-	
610		-	
611	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NMe	
612	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	NH	
613		NEt	
614	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NMe	
615	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	NH	
616		NEt	
617		NMe	

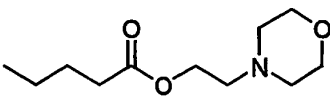
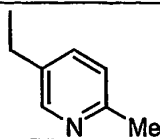
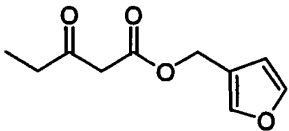
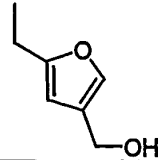
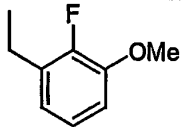
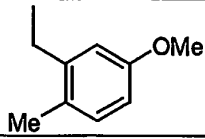
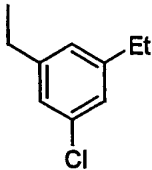
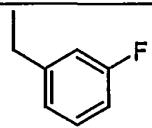
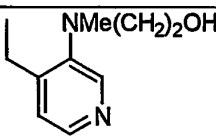
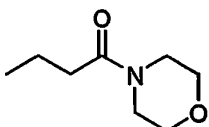
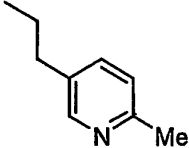
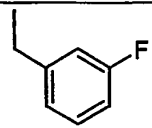
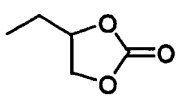
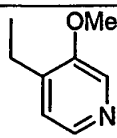
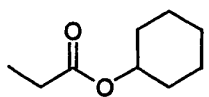
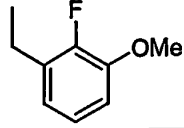
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
618	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	
619	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	NEt	
620	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NMe	
621	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOBn}$	NH	
622	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	NEt	
623		NMe	
624	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	NH	
625		NEt	
626		S	
627	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	S	
628		S	
629	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
630		S	
631	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
632	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
633		S	
634		S	
635		S	
636	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	0	
637		0	
638	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	0	
639		0	
640	$-\text{CH}_2\text{COSBu}$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
641	$-(CH_2)_2COS(CH_2)_2NMeEt$	0	
642	$-CH_2OCOEt$	0	
643	$-CH_2CONMe_2$	0	
644	$-(CH_2)_3CONH(CH_2)_0Me$	0	
645		0	
646	$-CO_2Me$	-	
647	$-CO_2CH_2CH=CH_2$	-	
648	$-CO_2(CH_2)_2OMe$	-	
649	$-CO_2(CH_2)_2OH$	-	
650	$-CO_2Bn$	-	
651		-	
652	$-CH_2CO_2CH_2Cl$	-	

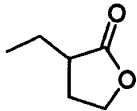
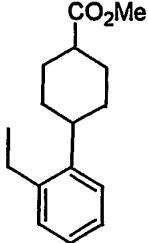
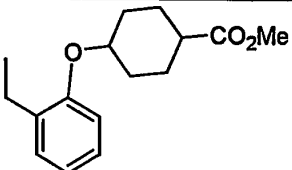
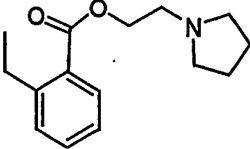
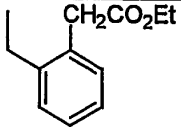
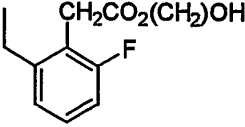
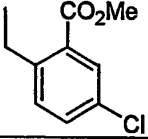
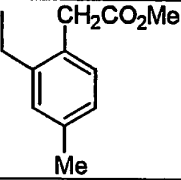
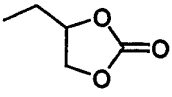
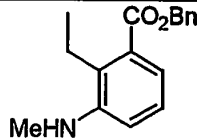
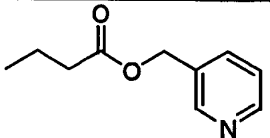
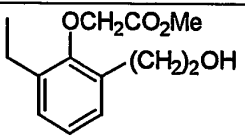
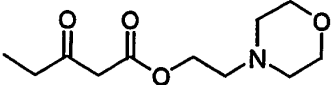
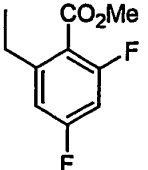
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
653	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	-	
654		-	
655		-	
656	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
657	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	-	
658	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
659		-	
660		-	
661	$-\text{COS}-i\text{Pr}$	-	
662	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
663	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
664	$-(CH_2)_3OCO_2(CH_2)_2OMe$	-	
665	$-(CH_2)_2OCOBn$	-	
666		-	
667	$-CH_2CONH(CH_2)NMe_2$	-	
668		-	
669	$-CH_2OCONMe_2$	-	
670		-	
671	$-CH_2CO_2CH_2CF_3$	NMe	
672	$-CH_2CO_2(CH_2)_4OH$	NH	
673		NEt	
674	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	NMe	
675	$-(CH_2)_4CO_2(CH_2)_3OEt$	NH	

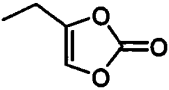
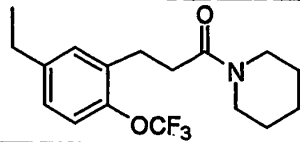
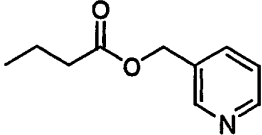
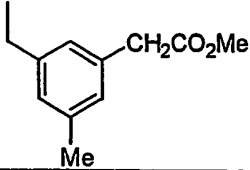
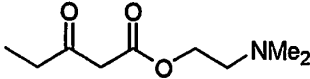
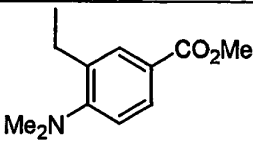
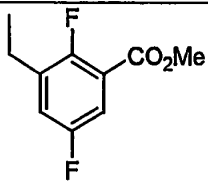
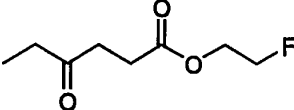
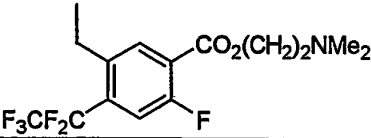
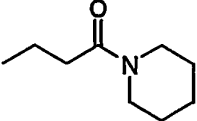
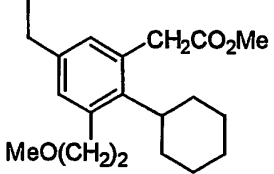
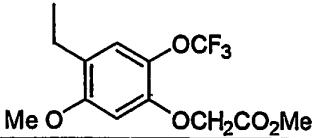
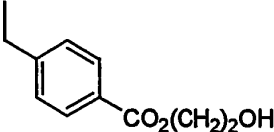
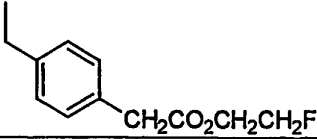
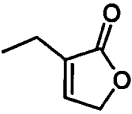
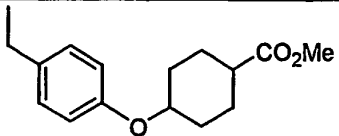
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
676		NEt	
677		NMe	
678	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	
679	$-(\text{CH}_2)_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMeEt}$	NEt	
680	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NMe	
681	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOBn}$	NH	
682	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	NEt	
683		NMe	
684	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	NH	
685		NEt	
686		S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
687	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	S	
688		S	
689	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	S	
690		S	
691	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
692	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
693		S	
694		S	
695		S	
696		0	
697	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
698		0	
699	$-(CH_2)_4CO_2Et$	0	
700		0	
701	$-CH_2COS(CH_2)_2OH$	0	
702	$-CH_2OCO_2Et$	0	
703	$-(CH_2)_2OCOMe$	0	
704	$-CH_2CONH(CH_2)NMe_2$	0	
705	$-CH_2OCONMe_2$	0	
706	$-CO_2(CH_2)_2OMe$	-	
707	$-(CH_2)_2CO_2Et$	-	

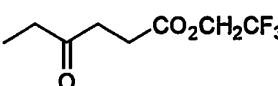
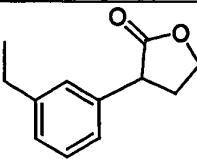
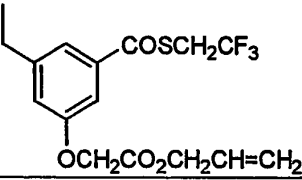
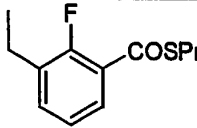
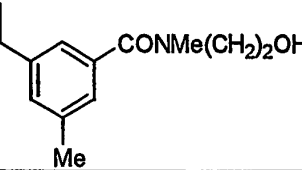
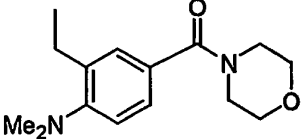
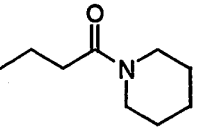
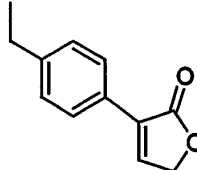
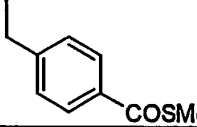
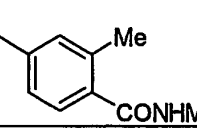
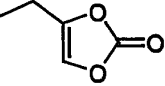
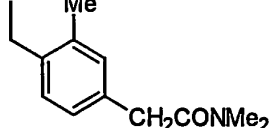
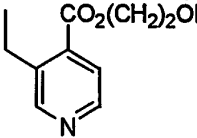
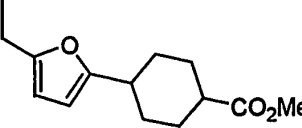
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
708		-	
709	$-CH_2COSMe$	-	
710	$-CH_2OAc$	-	
711	$-CH_2OCO_2Me$	-	
712	$-CH_2CO_2Me$	-	
713	$-CH_2CO_2(CH_2)_2NMe_2$	-	
714	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	-	
715		-	
716		-	
717		-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
718	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	-	
719		-	
720		-	
721	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
722	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	-	
723		-	
724	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	-	
725	$-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
726	$-\text{CH}_2\text{OCONMe}_2$	-	
727	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
728		-	
729		-	
730		-	
731	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	-	
732		-	
733		-	
734	$-\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
735	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
736	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	-	
737		-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
738	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	-	
739	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	-	
740	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	-	
741	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
742		-	
743		-	
744		-	
745	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	-	
746		-	
747	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
748	$-\text{CH}_2\text{CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
749	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
750	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	-	
751		-	
752	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	-	
753	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	-	
754	$-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	-	
755		-	
756		-	
757	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	-	

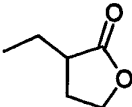
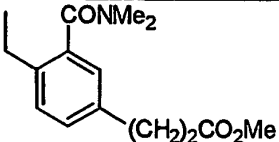
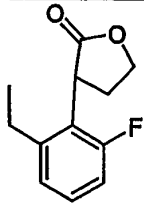
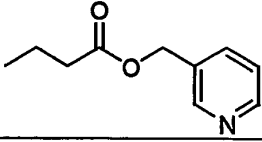
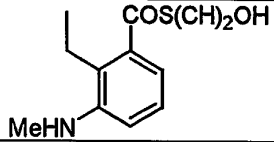
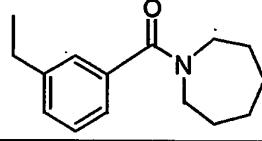
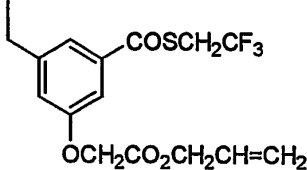
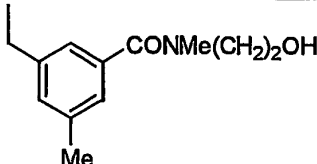
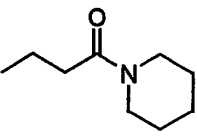
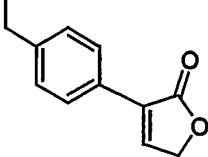
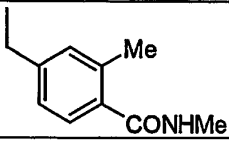
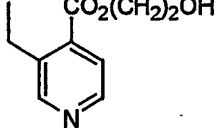
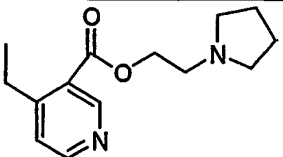
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
758		-	
759	$-(CH_2)_2OCO_2CH_2CF_3$	-	
760	$-CH_2OCO(CH_2)_2OMe$	-	
761	$-CH_2OCONMe_2$	-	
762	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	-	
763		-	
764	$-CH_2CO_2(CH_2)_2NMe_2$	-	
765	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	-	
766		-	
767	$-CH_2COSMe$	-	
768	$-CH_2OCO_2Et$	-	

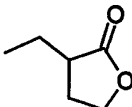
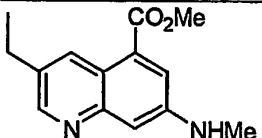
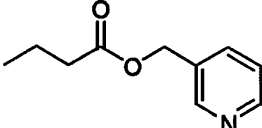
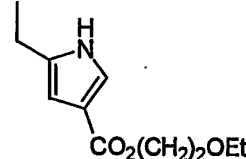
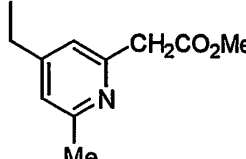
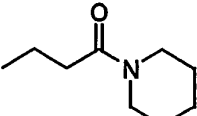
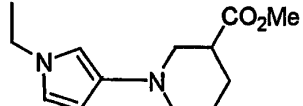
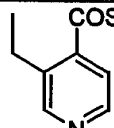
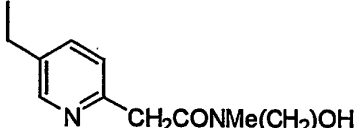
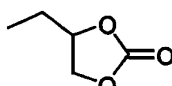
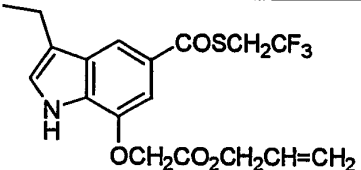
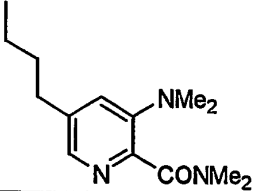
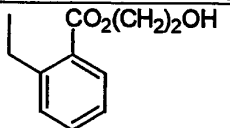
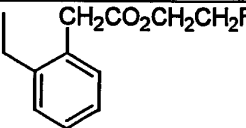
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
769	$-CHMeCO_2CH_2CF_3$	-	
770	$-CO_2(CH_2)_2OMe$	-	
771		-	
772	$-CH_2OAc$	-	
773		-	
774	$-CH_2CHMeCO_2Me$	-	
775	$-(CH_2)_2OCO_2CH_2CF_3$	-	
776	$-CH_2OCONMe_2$	-	
777		-	
778	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	-	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
779	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
780		-	
781	$-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	
782	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	-	
783		-	
784	$-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$	-	
785	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	-	
786	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NH	
787		NEt	
788	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	NMe	

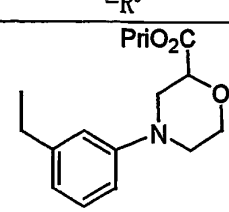
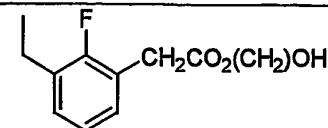
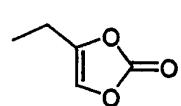
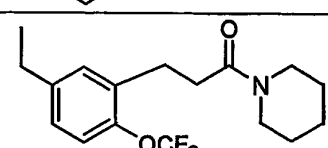
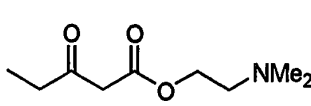
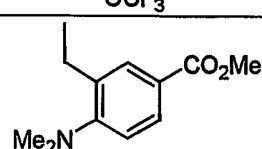
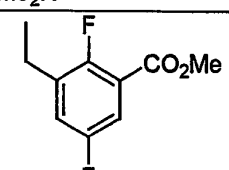
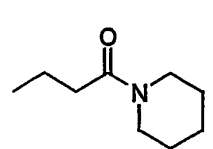
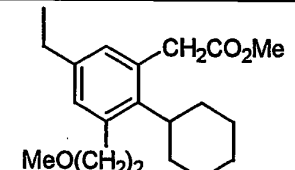
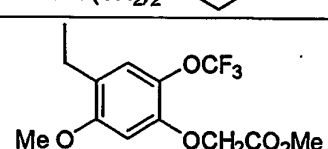
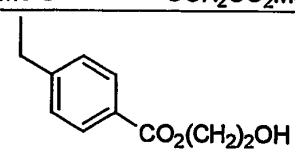
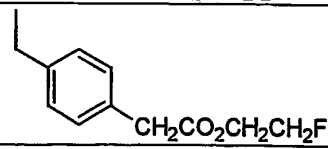
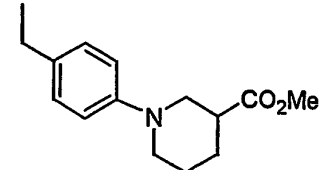
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
789	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	NH	
790	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NEt	
791		NMe	
792	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	NH	
793		NEt	
794	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	NH	
795		NEt	
796	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NMe	
797	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NH	
798		NEt	

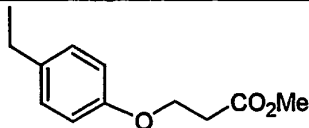
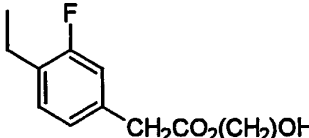
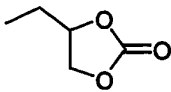
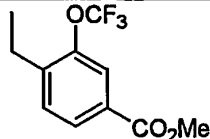
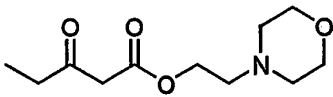
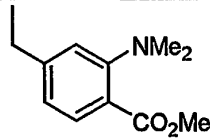
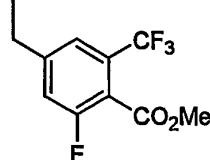
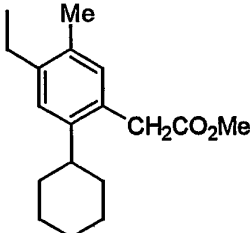

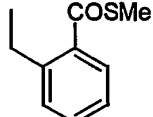
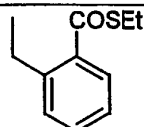
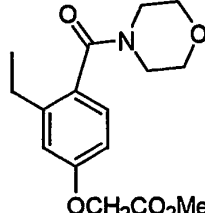
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
799	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	NMe	
800		NMe	
801	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	NH	
802		NEt	
803	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOPr}$	NMe	
804	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	NH	
805		NEt	
806	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	NMe	
807	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	NMe	
808	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	NH	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
809		NEt	
810	$-(CH_2)_4OAc$	NMe	
811		NH	
812	$-CH_2CHMeCO_2Me$	NEt	
813	$-(CH_2)_2OCO_2CH_2CF_3$	NMe	
814	$-(CH_2)_3OCONMe_2$	NH	
815		NEt	
816	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	NMe	
817	$-CH_2COSMe$	NH	
818	$-CHMeCO_2CH_2CF_3$	NEt	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
819		NMe	
820		NH	
821	$-(CH_2)_2OCO_2CH_2CF_3$	NEt	
822		NMe	
823	$-CH_2CO_2Bu$	NH	
824	$-(CH_2)_2OCO(CH_2)_2OH$	NEt	
825		NH	
826	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	NEt	
827	$-CH_2CO_2iPr$	S	
828	$-(CH_2)_2CO_2Et$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
829	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	S	
830	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCOEt}$	S	
831	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	S	
832	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	S	
833		S	
834		S	
835	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	S	
836		S	
837	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	S	
838	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$	S	
839	$-\text{CH}_2\text{CONMe}_2$	S	

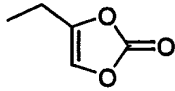
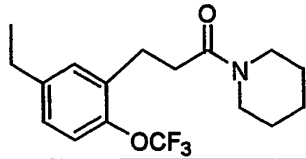
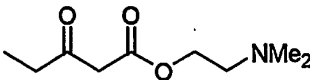
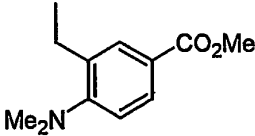
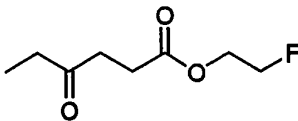
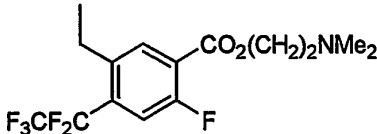
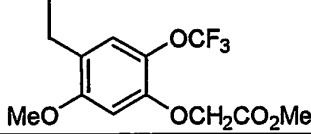
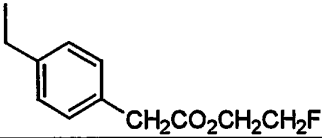
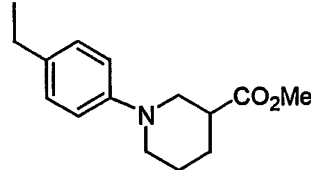
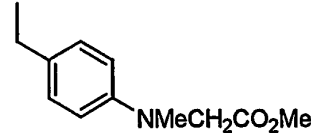
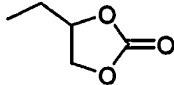
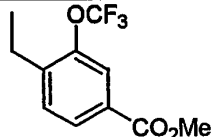
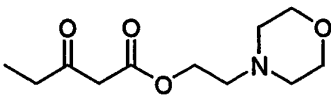
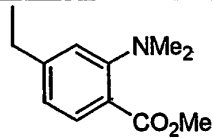
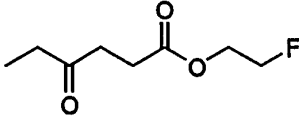
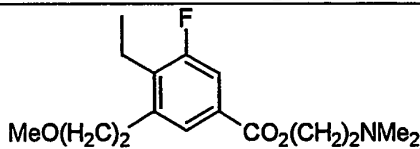
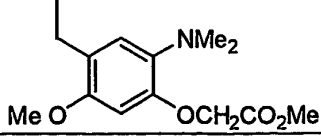
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
840	$-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	S	
841	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	S	
842		S	
843		S	
844	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	S	
845		S	
846	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	S	
847	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$	S	
848	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	S	
849	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	S	

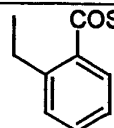
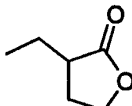
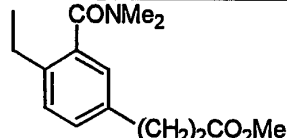
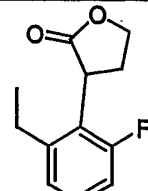
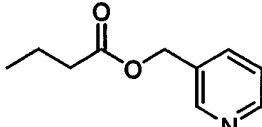
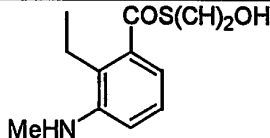
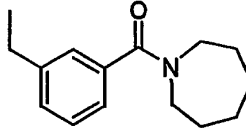
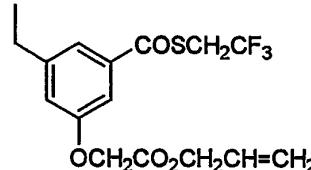
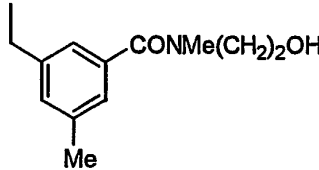
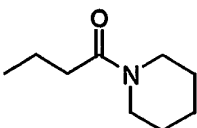
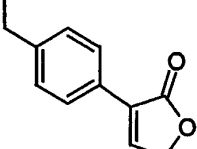
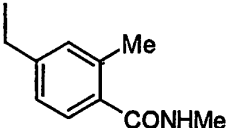
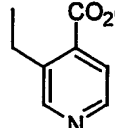
No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
850	$-(CH_2)_3OAc$	S	
851	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	S	
852		S	
853		S	
854	$-CH_2CHMeCO_2Me$	S	
855	$-(CH_2)_4OCO_2CH_2CF_3$	S	
856	$-CH_2CONMe(CH_2)_2OH$	S	
857	$-CH_2CO_2(CH_2)_2OMe$	S	
858	$-(CH_2)_3CO_2Et$	S	
859	$-CH_2COSMe$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
860	$-(CH_2)_2OCO(CH_2)_2OMe$	S	
861		S	
862		S	
863		S	
864	$-(CH_2)_2OCO_2CH_2CF_3$	S	
865	$-(CH_2)_2OCONMe_2$	S	
866	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	S	
867	$-CH_2CO_2(CH_2)_2NMeEt$	S	
868	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	S	
869	$-CH_2COSMe$	S	
870	$-(CH_2)_3OCO_2Et$	S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
871	$-CHMeCH_2CO_2(CH_2)_2OMe$	S	
872		S	
873		S	
874	$-CH_2CHMeCO_2Me$	S	
875	$-(CH_2)_2OCONMe_2$	S	
876		S	
877	$-CH_2CO_2(CH_2)_2OMe$	S	
878		S	
879	$-CH_2CO_2(CH_2)_2NMe_2$	S	
880		S	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
881	$-(CH_2)_2CO_2Bn$	S	
882	$-(CH_2)_2CO_2Et$	0	
883	$-CH_2COSMe$	0	
884	$-(CH_2)_2OCO_2Me$	0	
885	$-CH_2CO_2(CH_2)_2NMe_2$	0	
886		0	
887		0	
888		0	
889	$-(CH_2)_2CO_2Et$	0	
890	$-CH_2CONMe_2$	0	
891	$-(CH_2)_2OCONMe_2$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
892		0	
893		0	
894		0	
895	$-\text{CH}_2\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	0	
896	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	0	
897	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	0	
898	$-(\text{CH}_2)_5\text{OCO}_2\text{Et}$	0	
899		0	
900		0	
901		0	
902	$-\text{CH}_2\text{CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
903	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$	0	
904		0	
905	$-(\text{CH}_2)_3\text{OAc}$	0	
906		0	
907	$-\text{CH}_2\text{CHMeCO}_2\text{Me}$	0	
908	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	0	
909	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCONMe}_2$	0	
910		0	
911	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	0	
912	$-\text{CH}_2\text{COSMe}$	0	

No.	$-Y^1-Q^1$	X	$-R^9$
913	$-\text{CHMeCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	0	
914		0	
915		0	
916	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	0	
917		0	
918	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	0	
919	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0	
920		0	
921	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Bn}$	0	

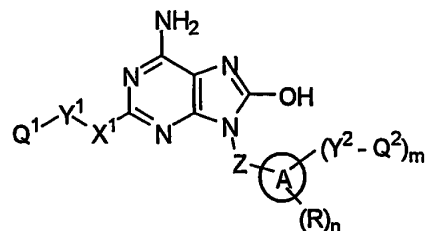
産業上の利用の可能性

本発明は、投与局所で薬効を示し、かつ全身性の薬理作用を示さないことを特徴とする、局所投与用薬剤として優れたアデニン化合物を提供するものである。

これにより、喘息及びアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、ヘルペス等のウイルス性疾患等の治療又は予防が可能になった。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) :



5 [式中、

環Aは6～10員の単環性もしくは2環性の芳香族炭素環、又は0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環を表し、

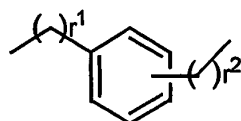
10 nは0～2の整数を表し、

mは0～2の整数を表し、

Rは、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、又は置換もしくは無置換のアミノ基を表し、nが2を表す場合Rは同一もしくは異なってもよく、

15 X¹は酸素原子、硫黄原子、NR¹ (R¹は水素原子又はアルキル基を表す。)又は単結合を表し、

Y¹は、単結合、オキシ基で置換されていてもよいアルキレン、又は以下の式：

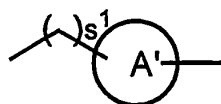


(式中 r¹ および r² は独立して、1～3の整数を表す。)

20 で表される2価基を表し、

Y²は、単結合、水酸基もしくはオキシ基で置換されていてもよいアルキレン、オキシアルキレン、シクロアルキレン、オキシシクロアルキレン、置換もしくは無置換の1～2個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子(該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。)から選択される1～2個のヘテロ原

子を含む単環性の5～7員の飽和含窒素複素環の2価基、又は式：



(式中A' はシクロアルキレンを表し、s¹は1～3の整数を表す。)

で表される2価基を表し、

5 Zはアルキレンを表し、

Q¹は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、又は以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

Q²は、以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

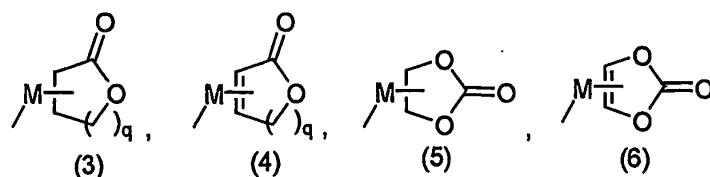
10 Q²におけるR¹⁰又はR¹¹はRと結合して、隣接する環Aと共に2もしくは3環性の9～14員の縮合環を形成していてもよく、

mが0を表す場合Q¹は以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

mが2を表す場合(Y²-Q²)は同一もしくは異なってもよい。

置換基群：-COOR¹⁰；-COSR¹⁰；-OCOOR¹⁰；-OCOR¹⁰；
-CONR¹¹R¹²；-OCONR¹¹R¹²

15 [式中、R¹⁰は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表し、R¹¹及びR¹²は独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、
20 あるいはR¹¹及びR¹²が結合して、隣接する窒素原子と共に5～7員の含窒素複素環を形成していてもよい。]；及び、以下の式(3)～(6)：



(式中、Mは単結合、酸素原子又は硫黄原子を表し、qは1～3の整数を表

25 す。)から選択されるいずれかの基。]

で表されるアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分とし

て含有する局所投与用薬剤。

2. 一般式(1)において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 又は $-CONR^{11}R^{12}$ を表す、請求項1に記載の局所投与用薬剤。

5 3. 一般式(1)において、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、同一もしくは異なる1又は複数の置換基を表す、請求項1又は2
10 に記載の局所投与用薬剤。

4. 一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表す、請求項1～3のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

5. 一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表す、請求項4に記載の局所投与用薬剤。
15

6. 一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 R^{10} が水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換された、アルキル基を表し、mが1を表す、請求項5に記載の局所投与用薬剤。

7. 一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が炭素数1～3のアルキレンを表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表し、mが1を表す、請求項4に記載の局所投与用薬剤。
20

8. 一般式(1)において、mが0を表し、 Y^1 が炭素数1～6のオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、 Q^1 が $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 又は $-OCONR^{11}R^{12}$ を表す、請求項4に記載の局所投与用薬剤。
25

9. 一般式(1)において、 X^1 が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す、請求項1～8のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

10. 一般式 (1) において、 m が 0 を表し、 X^1 が単結合を表し、 Y^1 がオキソ基で置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキレンを表し、 Q^1 が $-COOR^{10}$ を表す請求項 1~4 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

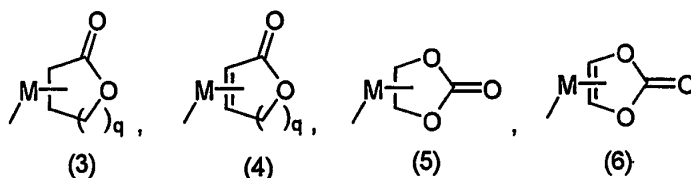
11. 一般式 (1) において、以下の 1) 又は 2) :

5 1) n が 0 を表す ;

2) n が 1 もしくは 2 を表し、 R がアルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表す ;

である請求項 1~10 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

10 12. 請求項 1 の一般式 (1) において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、以下の式 (3) ~ (6) :



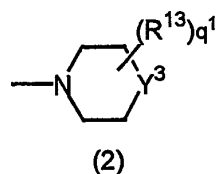
(式中、 M は単結合、酸素原子又は硫黄原子を表し、 q は 1~3 の整数を表す。)

15 から選択される任意の置換基を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

13. 請求項 1 の一般式 (1) において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$ (R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は請求項 1 と同義である。) を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

20 14. 請求項 1 の一般式 (1) において、 Q^1 が、 $-COOR^{20}$ (R^{20} は置換もしくは無置換のアルケニル基又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表す。) を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

25 15. 請求項 1 の一般式 (1) において、 Q^1 が、 $-CONR^{21}R^{22}$ (R^{21} および R^{22} は、独立して、置換もしくは無置換のアルケニル基又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、又は R^{21} 及び R^{22} が結合して、隣接する窒素原子とともに式 (2) :



[式中、Y³は、単結合、メチレン、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、NR¹⁴ (R¹⁴は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～4のアルキルスルホニル基を表す。)を表し、

q¹は0～4の整数を表し、

R¹³は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、又は炭素数2～4のアルコキシカルボニル基を表す。]

で表される5～7員の含窒素複素環を形成している。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

16. 請求項1の一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがナフタレン環を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

17. 請求項1の一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aが0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

18. 請求項1の一般式(1)において、環Aにおける芳香族複素環がフラン環、チオフェン環、又はピリジン環である、請求項17に記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

19. 請求項1の一般式(1)において、Q¹が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、Y¹が炭素数1～5のアルキレンを表し、Q²が-COOR¹⁰

(R¹⁰は請求項1と同義である。)を表し、mが1を表す、請求項16～18のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

20. 請求項1の一般式(1)において、Y²が単結合を表す、請求項19記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

21. 請求項1の一般式(1)において、mが0を表し、Y¹がオキシ基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレンを表し、Q¹が-COOR¹⁰、-

COSR^{10} 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCOOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は請求項1と同義である。)を表す、請求項16~18のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

5 22. 請求項1の一般式(1)において、 Y^2 がアルキレン又はオキシアルキレンを表し、

Q^2 が $-\text{COSR}^{10}$ 又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は請求項1と同義である。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

10 23. 請求項1の一般式(1)において、 Y^2 が置換もしくは無置換の1~2個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子(該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。)から選択される1~2個のヘテロ原子を含む単環性の飽和含窒素複素環の2価基を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

15 24. 飽和含窒素複素環の2価基が、ピペラジーン-1, 4-ジイルである、請求項23に記載の、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

25. 請求項1の一般式(1)において、 Q^2 が $-\text{COOR}^{10}$ (R^{10} は請求項1と同義である。)を表す、請求項23又は24に記載の、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

20 26. R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、1又は複数の置換基である、請求項12~25のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

25 27. R が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表す、請求項12~26のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

28. 請求項1の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1

～5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COOR^{23}$ (R^{23} はアミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換された、アルキル基を表す。)を表し、 m が1を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

5 29. 請求項1の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COSR^{24}$ (R^{24} は、水酸基又は置換もしくは無置換のアミノ基で置換された、アルキル基を表す。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

10 30. 請求項1の一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-CONR^{25}R^{26}$ (R^{25} が水素原子、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基を表し、 R^{26} が、水酸基又は置換もしくは無置換のアミノ基で置換された、アルキル基を表す。)を表す、アデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

15 31. 請求項1の一般式(1)において、 X^1 が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す、請求項12～30のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

20 32. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

33. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

34. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

25 35. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤又は予防剤。

36. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤又は予防剤。

37. アレルギー性疾患が喘息又はアトピー性皮膚炎である、請求項36に記

載の治療剤又は予防剤。

38. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤又は予防剤。

5 39. 請求項12～31のいずれかに記載のアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤。

40. ウイルス性疾患、皮膚疾患、又はアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤であることを特徴とする請求項1～11のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

41. アレルギー性疾患が喘息である、請求項40に記載の局所投与用薬剤。

10 42. アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である、請求項40に記載の局所投与用薬剤。

43. 一般式(1)の化合物が、血清中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、請求項1～11、又は39～42のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

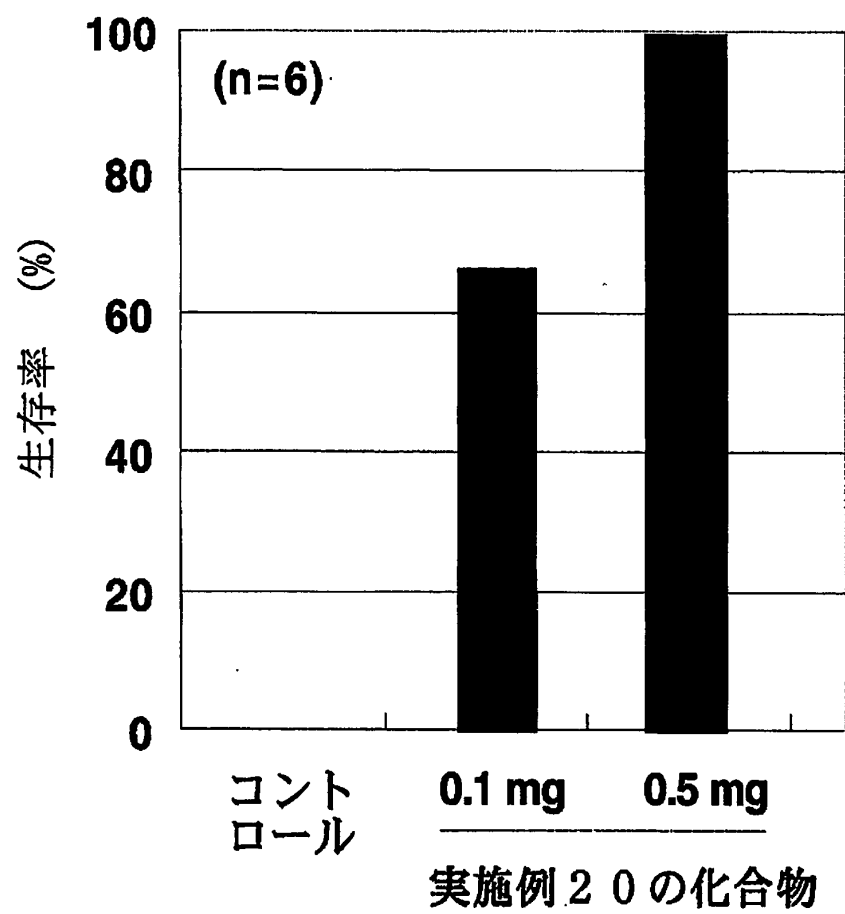
15 44. 一般式(1)の化合物が、肝臓S9中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、請求項1～11、又は39～42のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

45. 一般式(1)の化合物が、該化合物を局所投与された後の、血中インターフェロン濃度が、 10 IU/ml 以下であることを特徴とする化合物である、請求項1～11、又は39～42のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

20 46. 吸入用薬剤であることを特徴とする、請求項1～11、又は39～42のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

1/1

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D473/18, 473/16, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522,
31/5377, 31/55, A61P11/06, 17/00, 31/12, 35/00, 37/02,
37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D473/18, 473/16, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522,
31/5377, 31/55, A61P11/06, 17/00, 31/12, 35/00, 37/02,
37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1035123 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 13 September, 2000 (13.09.00), Claims; Par. Nos. [0181] to [0189]; examples 39, 40, 45, 62	1-4, 8, 9, 11, 14, 15, 26, 27, 31-46
A	& WO 99/28321 A1 & CA 2311742 A & AU 9912602 A1 & NZ 504800 A & US 6329381 B1	5-7, 10, 12, 13, 16-25, 28-30
X	JP 11-193282 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 21 July, 1999 (21.07.99), Tables 1, 4; production methods 6, 7 (Family: none)	14, 15, 26-28, 30, 31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 26 November, 2003 (26.11.03)	Date of mailing of the international search report 09 December, 2003 (09.12.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12320

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1043021 A1 (JAPAN ENERGY CORP.), 11 October, 2000 (11.10.00), & WO 99/32122 A1 & CA 2315733 A & AU 9916846 A1 & NZ 505297 A & ZA 9811778 A & US 6376501 B1	1-46
A	EP 882727 A1 (JAPAN ENERGY CORP.), 09 December, 1998 (09.12.98), & WO 98/01448 A1 & CA 2230808 A & AU 9733584 A1 & ZA 9705946 A & NO 9800908 A & US 6028076 A	1-46

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D473/18, 473/16, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/5377, 31/55, A61P11/06, 17/00, 31/12, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D473/18, 473/16, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/5377, 31/55, A61P11/06, 17/00, 31/12, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1035123 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 2000. 09. 13 Claims, [0181]-[0189], Example39, 40, 45 and 62	1-4, 8, 9, 11, 14, 15, 26, 27, 31-46
A	& WO 99/28321 A1 & CA 2311742 A & AU 9912602 A1 & NZ 504800 A & US 6329381 B1	5-7, 10, 12, 13, 16-25, 28- 30
X	JP 11-193282 A (住友製薬株式会社) 1999. 07. 21 表1, 表4, 製造法6及び製造法7 (ファミリーなし)	14, 15, 26-28, 30, 31
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 26. 11. 03	国際調査報告の発送日 09.12.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 4 P 9 2 8 2 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1043021 A1 (JAPAN ENERGY CORPORATION) 2000.10.11 & WO 99/32122 A1 & CA 2315733 A & AU 9916846 A1 & NZ 505297 A & ZA 9811778 A & US 6376501 B1	1-46
A	EP 882727 A1 (JAPAN ENERGY CORPORATION) 1998.12.09 & WO 98/01448 A1 & CA 2230808 A & AU 9733584 A1 & ZA 9705946 A & NO 9800908 A & US 6028076 A	1-46